

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**AMORF POLIMER SEGÉDANYAGOK
FIZIKAI ÖREGEDÉSÉNEK HATÁSA
A GYÓGYSZERFORMA FIZIKAI STABILITÁSÁRA**

Zelkó Romána

Semmelweis Egyetem

Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Budapest

2007

ELŐSZÓ

A XXI. század a gyógyszer-technológia számára egyre több kihívást jelent, mivel előtérbe került a hatóanyag-leadás térben és időben történő szabályozása, így különböző módosított hatóanyag-leadású készítmények és terápiás rendszerek fejlesztése. Az új igényeknek köszönhetően számos gyógyszer-technológiai segédanyag, köztük nagyszámú polimer típusú kerül alkalmazásra. A polimerek kémiai szerkezete rendkívül változatos, a gyógyszer-technológiában felhasznált polimerek fizikai állapotukat tekintve azonban többségükben amorf, vagy részben amorf tulajdonságúak. Az amorf polimerek nincsenek termodinamikailag egyensúlyi állapotban, ezért spontán lassú átalakuláson, fizikai öregedéssel mennek keresztül az alacsonyabb energiájú egyensúlyi állapot eléréséig. A segédanyagok funkcióval összefüggő különböző típusú stabilitásvizsgálataira jelenleg a gyógyszerkönyvek (Ph. Hg., Ph. Eur., USP), hasonlóan a gyógyszerellenőrzés szabályozó-rendszeréhez, a szükségesnél kisebb figyelmet fordítanak. A fizikai öregedés során bekövetkező változások nyomon követésének jelentősége abban rejlik, hogy a polimer típusú segédanyagok mind a gyártás, mind a tárolás során mutathatnak szerkezeti módosulásokat. Ez utóbbiak a belőlük készült gyógyszerformák tulajdonságait alapvetően megváltoztathatják, ezért szükség van azon módszerek ismeretére, melyekkel az említett változások monitorozhatók.

A segédanyag-öregedéssel együtt járó molekulaszerkezeti változásokat a gyógyszerforma stabilitásával összefüggésben tanulmányoztam. Makro- és mikroszerkezet-vizsgáló módszerek kombinációjával vizsgálati sémát dolgoztam ki, amely alapján a segédanyag-kiválasztás a preformulációs munka során optimalizálható, amely a gazdaságos gyártást és a megfelelő minőségű és hatékonyságú terápiát szolgálja.

E multidiszciplináris tématerület vonatkozó irodalmi hivatkozásait a szövegben szögletes zárójelben található számok jelzik, a **K**-val szereplő számsorozat a témakörből megjelent, az értekezés alapját képező saját folyóirat-közleményekre utal, **EK** az egyéb közleményeket jelzi, **P**-vel a nyomtatásban teljes terjedelemben megjelent előadásokat, míg **E**-vel a témakörből elhangzott előadásokat jelöltem.

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
ELŐSZÓ	i
TARTALOMJEGYZÉK	ii
FOGALOMMAGYARÁZAT	iv
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	vi
BEVEZETÉS	1
CÉLKITŰZÉSEK	2
I. IRODALMI HÁTTÉR	3
1.1. Amorf polimerek fizikai állapotai	3
1.2. Polimerek üvegátalakulási hőmérséklete	5
1.3. Amorf anyagok lágyítása	10
1.4. Polimerek nedvesség-felvételi mechanizmusa	11
<i>1.4.1. A polimerek nedvszívó képességét befolyásoló tényezők</i>	12
1.5. Szorpció izotermák elemzése	12
1.6. A fizikai öregedés jelensége	14
1.7. Entalpia-relaxáció	14
1.8. A polimerek szabadterfoglata és a fizikai öregedés kapcsolata – terfogatrelaxáció	16
1.9. Az öregedés nyomon követése	18
<i>1.9.1. Makroszerkezeti változások nyomon követése</i>	19
<i>1.9.1.1. Dilatometria és terfogatl-relaxáció</i>	19
<i>1.9.1.2. Kalorimetria és entalpia-relaxáció</i>	22
<i>1.9.2. Mikroszerkezeti változások nyomon követése</i>	25
<i>1.9.2.1. Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS)</i>	25
<i>1.9.2.2. Elektronspin rezonancia (ESR) spektroszkópia</i>	27
<i>1.9.2.3. Fluoreszcencia spektroszkópia</i>	28
<i>1.9.2.4. Fotokémiai jelölők</i>	29
<i>1.9.2.5. Kísszögű röntgenszórás (SAXS) mérés</i>	30
<i>1.9.2.6. Páslázó elektronmikroszkópia (SEM)</i>	32
II. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK	32
2.1. Felhasznált anyagok	32
<i>2.1.1. Szecacínsav-díbutíl-észter (DBS-t) tartalmazó Eudragít vízes diszperziók előállítása</i>	33
2.2. Polimer szabad filmek előállítása	33
<i>2.2.1. Polimer szabad filmek előállítása DSC vizsgálathoz</i>	33
2.3. Hatóanyag nélküli modell-tabletták előállítása a kötőanyag-hatás tanulmányozására	33
<i>2.3.1. Granulálás</i>	33
<i>2.3.2. Préselmények előállítása</i>	34
2.4. Teofillin tartalmú tableták előállítása	34
2.5. Tárolási körülmények	35
2.6. Statisztikai kísérletterv	35
2.7. A minták víztartalmának meghatározása	35
2.8. A különböző körülmények között tárolt PVP K25 minták, valamint a T-LNG-IUS felületének morfológiai vizsgálata	35
2.9. A tabletta-szilárdság meghatározása	36

2.10. A teofillin kioldódásának vizsgálata a különböző relatív nedvesség-tartalmú közegben tárolt tablettákból	36
2.11. A tárolt minták üvegátalakulási hőmérsékletének (T_g) meghatározása	36
2.12. Az üvegátalakulás hőmérsékletén (T_g) mért relaxációs entalpia meghatározása	37
2.13. Pozitronélettartam mérések	37
2.14. <i>Ab initio</i> számítások	38
2.15. A vizes polimer oldatok felületi feszültségének és nedvesedési peremszögének meghatározása	38
2.16. Statisztikai tesztek	38
2.17. Energiadiszperzív rtg-spektroszkópia (EDS)	39
III. EREDMÉNYEK	40
3.1. A granulálandó alapanyag és a PVP K25 közötti határfelületi interakció hatása a tabletták szilárdságára	40
3.2. A tárolási körülmények hatása a tabletták szilárdság-változására, valamint a PVP K25 kötőanyag szerkezetére	43
3.2.1. <i>A tárolási körülmények hatása a tabletták szilárdság-változására, valamint a PVP K25 szabadterfogatára</i>	45
3.2.2. <i>A Kollidon® 25 minták morfológiája</i>	47
3.2.3. <i>o-Ps élettartam eloszlások</i>	49
3.2.4. <i>Ab initio számítások</i>	52
3.2.5. <i>A relaxációs entalpia és a szabadterfogat változásának összehasonlítása PVP K25 szabad filmek anomális üvegátalakulása során</i>	56
3.2.6. <i>A PVP K25 szabad filmek vízzoldhatósági együttthatóinak változása a tárolás során</i>	59
3.2.7. <i>Az o-Ps élettartam-eloszlás változása az abszorpció-oldódás átmenet során</i>	63
3.2.8. <i>A PVP K25 szabad filmek üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia változása az abszorpció-oldódás átmenet során</i>	65
3.2.9. <i>Poloxamer tartalmú PVP K25 szabad filmek vízzoldhatósági együttthatóinak és az üvegátalakulási hőmérsékleten mért relaxációs entalpia értékeinek változása a tárolási körülmények függvényében</i>	67
3.2.10. <i>A Poloxamer (Lutrol® F127) és a közeg relatív nedvességtartalmának hatása a tabletták húzószilárdságára</i>	69
3.2.11. <i>A teofillin kioldódásának változása a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt, PVP K25-tel granulált tablettákból</i>	70
3.3. <i>Eudragit® L 30D diszperzióból készült filmek öregedési vizsgálata</i>	74
3.4. <i>Eudragit® NE szabad filmek öregedési vizsgálatának eredményei</i>	77
3.5. <i>A fizikai öregedés hatása levonorgestrel tartalmú intrauterin rendszer (IUS) fizikai stabilitására</i>	80
IV. ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	84
V. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA	86
IRODALOMJEGYZÉK	89
KÖZLEMÉNYEK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBÓL	102
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	117

FOGALOMMAGYARÁZAT

Fizikai öregedés: Egy anyag valamely tulajdonsága állandó hőmérsékleten való tárolás közben külső tényezők behatása nélkül változik a tárolási idő függvényében. A változás mind makro-szerkezeti sajátságokat (pl.: fajlagos térfogat, entalpia, mechanikai és dielektromos jellemzők), mind mikro-szerkezeti, azaz molekuláris szintű tulajdonságokat érinthet. A „fizikai” jelző a folyamat reverzibilitására utal, szemben a kémiai vagy biológiai öregedéssel, ahol visszafordíthatatlan kémiai változás következik be az anyag szerkezetében.

Mikro- és makro-Brown mozgás

A nagymolekulájú polimerek esetében az azonos fázisállapotú, de fizikai szerkezetében és a molekulaláncok hőmozgásának típusában eltérő polimer állapotok megkülönböztetéséhez bevezették a polimer fizikai állapot fogalmát. Egy részecske hőmozgása *mikro-Brown* típusú, ha az a részecske rögzített tömegközéppontja körül történik. *Makro-Brown* típusú, ha a részecske haladó mozgást is végez, vagyis elmozdul a tömegközéppontja.

Szegmensmozgás

Nagymolekulájú polimerek egyik jellegzetessége. Az atomok és oldalgyökök emelkedő hőmérséklettel egyre erőteljesebb hőmozgás hatására a főlánc egyes részei, a *szegmensek* lánctagok módjára csuklósan átbillenő, a vegyértékkúpok mentén rotációs hőmozgásba kezdenek az üvegedési hőmérséklet felett. Egyes láncszakaszok kiegyenesednek, mások összegombolyodnak, és a molekulalánc konformációja véletlenszerűen, de folyamatosan változik. A szegmensmozgás csak akkor jön létre, ha a molekula termikus energiája fedezi a gátolt rotáció energiaigényét. A szegmensek átlagos mérete anyagtól függ és a hőmérséklet növekedésével nő.

Üvegátalakulási hőmérséklet: amorf polimerek vagy részben kristályos polimerek amorf régióinak sajátja, amikor *kemény, törékeny, üvegszerű* állapotból *viszkózus vagy kaucsuk-rugalmas* állapotba alakulnak.

Üvegszerű állapot: az üvegátalakulási hőmérséklet alatti, szilárd halmazállapot; a molekulaláncok, főágak befagyottak; nincs mikro-Brown mozgás; pillanatnyi rugalmas alakváltozás dominál; metastabil állapot; a molekulaláncokkal együtt maradó feszültségek is befagyhatnak, melyek csak kényszerelasztikus alakváltozás hatására alakulnak vissza.

Viszkózusan folyós állapot: folyékony halmazállapot; a T_F folyási hőmérséklet felett a molekulaláncok makro-Brown mozgást végeznek; emelkedő hőmérséklettel a polimer egyre jobban viszkózusabb jellegűvé, folyósabbá válik; viszkózus alakváltozás dominál; térhálós szerkezetű polimerek, melyek egyetlen amorf térhálós molekulából állnak, nem olvaszthatók meg, mert a térhálókötések a szegmensmozgást gátolják, olvadás helyett a szerkezet felbomlik, $T_B < T_F$.

Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS, Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy): A "nukleáris szondás" anyagszerkezeti vizsgálati módszerek egyik széleskörűen alkalmazható eljárása. A módszer alapja az Einstein által felismert anyag-energia egyenértékűségi elv érvényesülése: az elektronok és a pozitronok részecske-antirészecske párként egymás kölcsönös megsemmisítése közben részecskeként eltűnnek, annihilálódnak, helyettük-belőlük azonban nagyenergiájú γ -sugárzás keletkezik: a "részecske-állapot" átalakul "energia-állapottá". A keletkező sugárzás tulajdonságai összességükben pontosan megfelelnek az annihilációt megelőzően az elektron és pozitron megfelelő sajátságainak. Minthogy elektronok minden anyagban előfordulnak, ezért a pozitron-annihiláció jelensége bármiféle környezetben lejátszódik, ezért, mint módszerrel, minden lehetséges anyagtípus (kristályos és amorf, szerves és szervetlen, élő és élettelen) tanulmányozható.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a	~ a víz aktivitása	ΔH_{∞}	~ maximális entalpia-felszabadulás
A_i	~ Ps élettartamok relatív intenzitása	I	~ intenzitás
AUC	~ görbe alatti terület (area under the curve)	I_{∞}	~ egyensúlyi intenzitás
A	~ Angström, $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$	$I(Q)$	~ szórt röntgen-sugarak intenzitása
b	~ a víz és a polimer poláris csoportjai közötti vonzási koeficiens	IUS	~ intrauterin terápiás rendszer (Intrauterine System)
c	~ fénysebesség	JMN	~ julolidénmalononitril
C_H	~ a polimer láncon levő poláris kötőhelyek száma	K	~ két komponens szabadtérfogatainak aránya
C_p	~ hőkapacitás	$\ln \tau_0$	~ preexponenciális tényező
C_{pa}	~ a hőkezelt polimer hőkapacitása	l_0	~ kezdeti hosszúság
C_{pg}	~ az üvegszerű állapot hőkapacitása	l_t	~ t időponthoz tartozó hosszúság
C_{pv}	~ a viszkózus állapot hőkapacitása	l_{∞}	~ egyensúlyi hosszúság
c_w	~ a polimer vízkoncentrációja	m	~ a tablettá magassága
D	~ a tablettá átmérője	M	~ szegmens-mobilitás
DBS	~ szecbacinsav-dibutil-észter	M_t	~ t időpontig felszabadult hatóanyag-mennyiség
DSC	~ Differenciál pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry)	M_{∞}	~ elméletileg a végtelen időpontig felszabadult hatóanyag-mennyiség
E	~ energia	n	~ minta elemszáma
EDS	~ Energiadisziperzív rtg-spektroszkópia (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy)	N	~ egy V térfogatrészre eső részecskék száma
ESR	~ Elektronspin rezonancia spektroszkópia (Electron Spin Resonance Spectroscopy)	o-Ps	~ orto-pozitronium
f	~ szabadtérfogat-tört	p	~ o-Ps élettartam-eloszlás csúcspozícióinak nagysága
G	~ gumirugalmas állapot	P	~ törési szilárdság
ΔG	~ aktiválási energia	PALS	~ pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy)
h	~ Planck-állandó	Ps	~ pozitronium
$h(\lambda)$	~ Ps élettartam-eloszlás	PPG	~ propilén-glikol
H	~ entalpia	PVP	~ poli(vinilpirrolidon)
H_t	~ a rendszer t időpontban mért entalpiája	Q	~ szórásvektor
H_{∞}	~ egyensúlyi entalpia	R	~ a gömbalakúnak feltételezett üreg sugara
ΔH	~ az átalakulási hőmérsékleten felszabadult entalpia	R.H.	~ relatív nedvességtartalom (Relative Humidity)
ΔH_a	~ a hőkezelés entalpia-változása	ΔR	~ az anyagra jellemző konstans
ΔH_t	~ teljes entalpia-felesleg	S	~ oldhatósági együttható
ΔH_0	~ entalpia-változás	$S(t)$	~ Ps élettartam-spektrum
		SAXS	~ kisszögű röntgenszórás mérés (Small Angle X-ray Scattering)
		S.D.	~ szórási (Standard Deviation)

SEM	~ pásztázó elektronmikroszkópia (Scanning Electron Microscopy)	v_w^S	~ a polimer mátrixba szolubilizált víz térfogattörtje
t	~ idő	w	~ a komponensek tömegaránya
t_i	~ a dilatométer hőmérsékletének kiegyenlítéséhez szükséges idő a lehűtés után	$\Delta\alpha$	~ a hőtágulásban bekövetkező változás T_g -nél
T-LNG-IUS	~ T-típusú levonorgesztrel tartalmú Intrauterine rendszer	β	~ a relaxációs idő-eloszlási állandó
T	~ abszolút hőmérséklet	$\tilde{\beta}$	~ térfogat-relaxáció sebessége
T_0	~ valamely T_g -hez közeli, de az alatti hőmérséklet	$\tilde{\beta}_F$	~ fluoreszcencia változási sebessége
T_1	~ az üvegátalakulás kezdetéhez tartozó extrapolált hőmérséklet	γ	~ konstans erő hatására adott idő alatt bekövetkező relatív nyúlás
T_2	~ az üvegátalakulás végéhez tartozó extrapolált hőmérséklet	δ	~ egyensúlyi térfogattól való relatív eltérés
T_a	~ a hőkezelés hőmérséklete, T_g -hez közeli, de az alatti hőmérséklet	δ_F	~ az intenzitás (I) egyensúlyi intenzitástól (I_∞) való relatív eltérése
T_b	~ az üvegátalakulás kezdetéhez tartozó hőmérséklet	δ_H	~ entalpia-felesleg
T_e	~ az üvegátalakulás végéhez tartozó hőmérséklet	$\kappa(T)$	~ izoterm térfogati rugalmasság
T_f	~ folyási hőmérséklet	λ	~ hullámhossz
T_F	~ fiktív hőmérséklet	λ_i	~ különálló Ps élettartamok
T_g	~ üvegátalakulási hőmérséklet	η	~ viszkozitás
T_{gmix}	~ keverék üvegátalakulási hőmérséklete	ν	~ frekvencia
T_m	~ olvadáspont	ρ	~ az anyag sűrűsége
\ddot{U}	~ üvegszerű állapot	ρ_N	~ részecskesűrűség
v	~ aktuális térfogat	ρ_p	~ a polimer tömegsűrűsége
V	~ fajlagos térfogat	ρ_w	~ a víz tömegsűrűsége
v_0	~ elfoglalt térfogat	σ	~ húzószilárdság
v_∞	~ egyensúlyi térfogat	τ	~ o-Ps élettartama
v_f	~ szabadtérfogat	τ_r	~ átlagos relaxációs idő, az amorf láncok stabilabb konfigurációba történő átrendeződéséhez szükséges idő
$v_{f\infty}$	~ egyensúlyi szabadtérfogat	$\tau_{63,2}$	~ az átlagos kioldódási idő, ahol a teljes hatóanyag-tartalom 63,2%-a felszabadul
v_p	~ a polimer térfogattörtje	φ	~ térfogattört
v_w	~ az összes víz térfogattörtje	ϕ_t	~ az anyag relaxációjának mértéke
v_w^i	~ a poláris csoportokhoz kötött víz térfogattörtje	χ	~ Flory-Huggins interakciós paraméter

BEVEZETÉS

Különböző típusú polimereket széles körben alkalmaznak gyógyszerkészítmények segédanyagaként, valamint csomagolóanyagaként. A polimerek kémiai szerkezete rendkívül változatos, a gyógyszer-technológiában felhasznált polimerek fizikai állapotukat tekintve azonban többségükben amorf, vagy részben amorf tulajdonságúak, ezért számolni kell az anyagokban végbemenő lehetséges fizikai öregedési folyamattal és annak következményeivel. A legtöbb alkalmazás hosszú időtartamú stabilitást követel meg [1-3]. Az amorf polimerek üvegátalakulási hőmérsékletük alatt nincsenek egyensúlyban, ezért spontán lassú átalakuláson mennek keresztül az alacsonyabb energiájú egyensúlyi állapot eléréséig. E folyamat a fizikai öregedés, amely általában *térfogati* és *entalpia-relaxációban* nyilvánul meg, és az anyagban végbemenő komoly szerkezeti változásra utal. Gyakran már a természetes gázok, pl. a CO₂ vagy a levegő nedvességtartalma elindítják ezeket a folyamatokat, vagyis a környezet állandó alkotóinak lágyító hatása elegendő ahhoz, hogy szignifikánsan megváltozzon a polimer kristályossága vagy üvegátmeneti hőmérséklete. Az amorf polimerek öregedését karakterisztikus molekulamozgásaik típusa és sebessége szabályozza. A molekula-mobilitás növekedése, amelyet pl. a megkötött víz lágyító hatása okoz, az amorf segédanyagok kémiai és fizikai instabilitását előidéző egyik leggyakoribb tényező. A segédanyag stabilitás-változása együtt jár a gyógyszerforma stabilitás-változásával, azaz közvetett módon interakció jön létre a segédanyag és a hatóanyag között, amely a hatóanyag-felszabadulás kinetikáját, a készítmény biohasznosíthatóságát jelentősen befolyásolhatja [4].

CÉLKITŰZÉSEK

A fizikai öregedés által okozott szerkezetváltozásnak elsősorban a szilárd gyógyszerformák esetében van jelentősége, ahol a készítmények mechanikai tulajdonságait (törési és kopási szilárdság, porozitás), valamint hatóanyag-leadását befolyásolhatja. Külön említést érdemelnek a filmbevonatok, hiszen nemcsak a filmképző anyag, hanem a rendszerben jelenlevő egyéb segédanyag is sok esetben polimer (pl. nonoxynol 100). Mindkét típusú segédanyag öregedése megváltoztathatja a

film szakítószilárdságát, és ezáltal a hatóanyag-leadást, illetve a filmbevonat egyéb funkcióiból adódó jellemzőit.

Kutatómunkám célja a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerforma, a tablettá formulálása és bevonása során felhasználásra kerülő amorf polimer segédanyagok fizikai öregedési folyamatának követése, valamint a fizikai öregedés következményeinek vizsgálata egy nem konvencionális gyógyszerforma, a levonorgesztrel tartalmú intrauterin terápiás eszköz példáján. E segédanyagok funkcióval összefüggő sajátságainak ellenőrzése különböző fizikai-kémiai módszerekkel történhet. Ilyen típusú vizsgálatokra jelenleg a gyógyszerkönyvek (Ph. Hg., Ph. Eur., USP), hasonlóan a gyógyszerellenőrzés szabályozórendszeréhez, a szükségesnél kisebb figyelmet fordítanak. Ugyanakkor a funkcióval összefüggő, tárolás során végbemenő segédanyag-szerkezet változásai, meghatározzák a gyógyszerkészítmény stabilitását és biohasznosíthatóságát. E tématerületről az alábbi vizsgálatokat tűztem ki célul:

- Poli(vinilpirrolidon) kötőanyagú, hatóanyag nélküli, inert segédanyagot tartalmazó tabletták szilárdságának vizsgálata a tárolási körülmények (relatív nedvességtartalom, tárolási idő) függvényében,
- Kötőanyagként amorf poli(vinilpirrolidon)-t tartalmazó teofillin hatóanyagú tabletták szilárdságának, valamint a hatóanyag tablettából történő kioldódásának vizsgálata a tárolási körülmények (relatív nedvességtartalom, tárolási idő) függvényében, az amorf poli(vinilpirrolidon) por morfológiájának és kémiai szerkezetének vizsgálata a tárolási körülmények függvényében, a polimer kötőanyag por szerkezete és a tabletták szilárdság-változása, valamint a hatóanyag-leadás közötti kapcsolat feltárása,
- Az amorf poli(vinilpirrolidon) mellett lágyítóként polioxietilén és polioxipropilén tartalmú blokk-polimert, poloxamer 407-et tartalmazó tabletták szilárdságváltozásának vizsgálata a tárolási körülmények függvényében; a poloxamer és a poli(vinilpirrolidon) között a különböző relatív nedvességtartalmú közegben történő tárolás során lejátszódó interakció követése a kötőanyag polimer üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia változásának meghatározásával,
- Amorf akrilgyanta típusú bevonó polimerek vizes diszperzióiból (Eudragit[®] NE 30D, Eudragit[®] L 30D) készített szabad filmek öregedésének vizsgálata a tárolási

idő és körülmények (hőmérséklet, nedvességtartalom), valamint a filmek vízben nem oldódó lágyítószer-tartalmának függvényében. A filmöregedés hatásának vizsgálata a bevont gyógyszerforma stabilitására.

- Egy nem konvencionális gyógyszerforma, levonorgesztrel-tartalmú intrauterin terápiás rendszer in vivo öregedési folyamatának vizsgálata.

Mindezek a vizsgálatok hozzájárulnak az optimalizált stabilitású és felhasználhatósági idejű készítmények formulálásához, és a megfelelő tárolási körülmények kiválasztásához, amely a gyógyszer gazdaságosabb előállításának és biztonságos alkalmazásának az alapja.

I. IRODALMI HÁTTÉR

1.1. Amorf polimerek fizikai állapotai

A polimer anyagok érzékenyen, a fizikai és feldolgozási tulajdonságaik lényeges változásával reagálnak a környezet változásaira, ezért a környezeti hőmérséklet és nedvességtartalom állapotuk és felhasználhatóságuk egyik fontos meghatározója. Amorf polimer esetén három egyfázisú fizikai állapot értelmezhető: üvegszerű, nagyrugalmas/kaucsuk-rugalmas, viszkózusan folyós. Az *üvegszerű állapotban* az amorf polimer szilárd halmazállapotú, a molekulaláncok, illetve a főágak befagyottak, még mikro-Brown mozgást sem végeznek, azaz hőmozgás csak az atomok, esetleg az oldalgyökök esetén áll fenn. Csökkenő hőmérséklettel az anyag a külső terhelésre egyre inkább a befagyott molekulák atomjai távolságának és a vegyértékszögek energiarugalmas megváltozásával reagál, azaz a pillanatnyi rugalmas alakváltozás dominál.

A *nagyrugalmas/kaucsuk-rugalmas vagy viszkoelasztikus állapotban* az amorf polimer szintén szilárd halmazállapotú, azonban a molekulaláncok mikro-Brown mozgást végeznek, azaz a molekulalánc középpontja helyben marad, azonban az atomok és oldalgyökök emelkedő hőmérséklettel egyre erőteljesebb hőmozgás hatására a főlánc egyes részei, az ún. szegmensek is lánc tagok módjára csuklósan átbillenő, a vegyértékkúpok mentén rotációs hőmozgásba kezdenek az üvegátalakulási hőmérséklet felett. Egyes láncszakaszok összegombolyodnak, mások kiegyenesednek, s a molekulalánc konformációja véletlenszerűen, de folyamatosan változik. A

nagyrugalmas állapotú polimer általában viszkoelasztikus viselkedésű. Magasabb hőmérsékleten a viselkedés gumiszerű, azaz az alakváltozás több száz százalék is lehet. Az emelkedő hőmérséklettel az egyetlen szegmenst alkotó egyes molekulaláncok makro-Brown mozgást végeznek, tömegközéppontjuk egymáshoz képest elmozdul, a polimer olvadék állapotba kerül, *viszkózusan folyós állapot* jön létre [5]. Ebben az állapotban a részecskék termikus energiája nagyobb, mint a szekunder kötések kötési energiája, de kisebb a fővegyérték kötésekénél. A viszkoelasztikus jellegű ömledék, amely a még meglevő rugalmas komponens miatt összenyomható, emelkedő hőmérséklettel mindinkább viszkózusabb jellegűvé, folyósabbá válik, viszkozitása csökken, a viszkózus alakváltozás dominál [5-7].

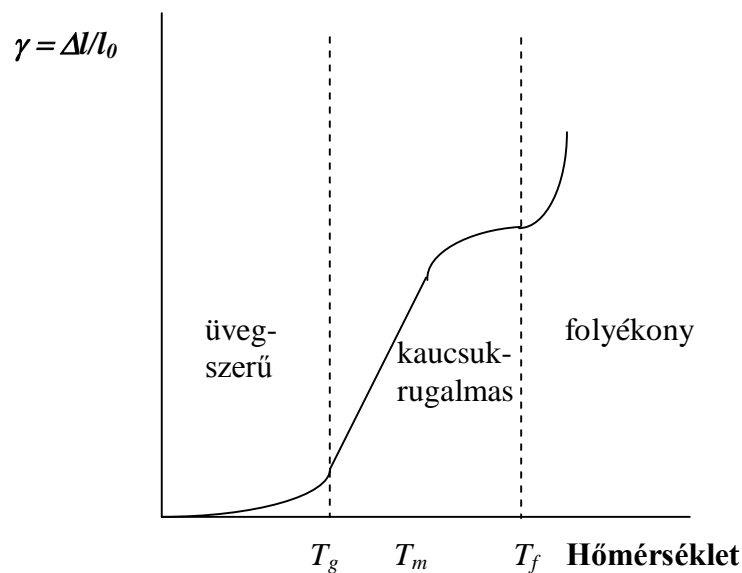
A polimerek szerkezeti egységeinek (szegmens, monomer) hőmozgási lehetőségei a hőmérséklet növekedésével nőnek, ezért az *I. táblázat* szerinti állapotok követik egymást.

Állapot	Jellemző mozgás	Elmozdulás erő hatására
Üvegszerű	atomrezgés	atomtávolság változása
Kaucsuk-rugalmas	mikro-Brown-mozgás	molekula nyúlása
Folyékony	makro-Brown-mozgás	molekula helyváltozása

I. táblázat – Amorf polimerek lehetséges fizikai állapotai [5, 8]

A kaucsuk-rugalmas állapot feltételei: a molekulatömeg nagy legyen, hogy a gombolyagok áthassák egymást, és így feszültség hatására ne a molekulák elmozdulása, hanem a gombolyagok nyúlása következzen be; legyen mikro-Brown-mozgás, tehát $T > T_g$; az erő hatására bekövetkező alakváltozás reverzibilis legyen, vagyis kémiai térháló szükséges.

Amorf polimerek deformáció-hőmérséklet görbét (termomechanikai görbe) az *I. ábra* szemlélteti.

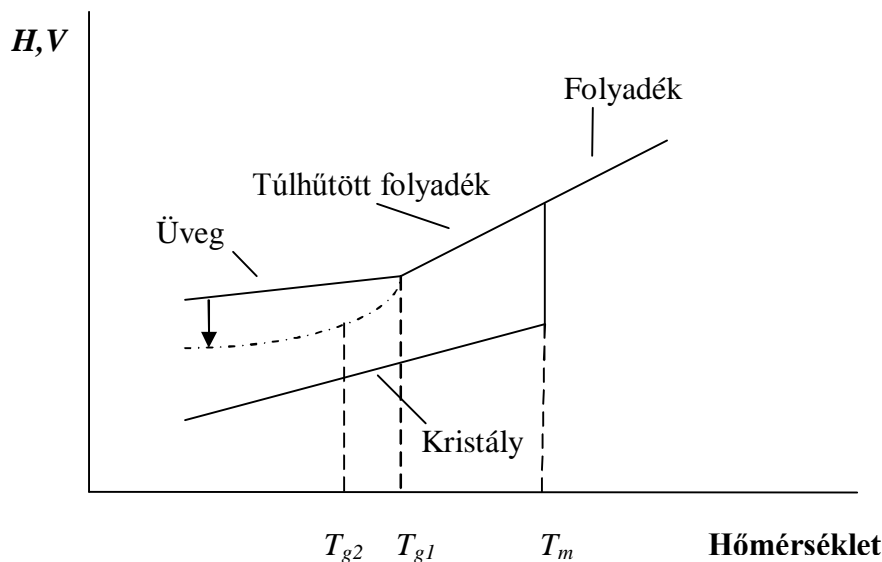


1. ábra - Amorf polimerek termomechanikai görbéje

γ = konstans erő hatására adott idő alatt bekövetkező relatív nyúlás,
 T_g = üvegátalakulási hőmérséklet, T_m = olvadáspont,
 T_f = folyási hőmérséklet.

1.2. Polimerek üvegátalakulási hőmérséklete

Az amorf és a kristályos rendszerek közötti alapvető különbséget illusztrálja a 2. ábra. Kristályos rendszereknél a folyadék állapotból az olvadáspontra (T_m) történő hőmérséklet-csökkenés a kristályos formába történő átmenetet eredményezi, amely T_m alatt egy termodinamikailag stabil állapot. Az exoterm kristályosodás a rendszer hirtelen kontrakcióját idézi elő a szabad térfogat csökkenése miatt, következésképpen mind a fajlagos térfogat (V), mind pedig, az entalpia (H) csökken.



2. ábra - Kristályosodás vagy üvegátalakulás során bekövetkező térfogat- vagy entalpia-változás sémája különböző hőmérsékleteknél

T_m – az elsőrendű kristályosodás hőmérséklete (olvadáspont),

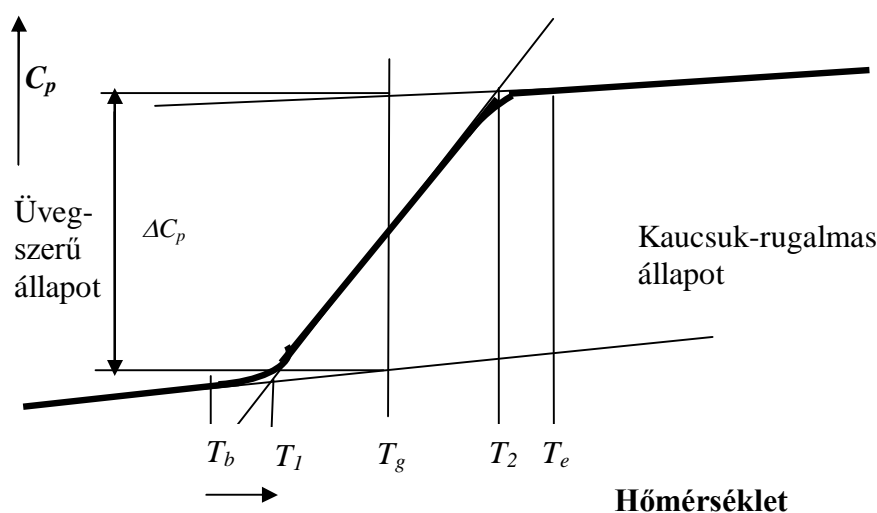
T_{g1} – gyorsan hűtött rendszer T_g -je,

T_{g2} – lassan hűtött rendszer T_g -je.

Üvegekészítő anyagoknál kristályosodás nem tud végbemenni, a túl gyors hűtés, valamint a kristályosodás számára kedvezőtlen molekula-méret és alak miatt. Nem látható diszkontinuitás a hűtési görbén T_m alatt, a rendszer túlhűtött folyadékot alkot. Ha az anyagot továbbhűtjük elérünk egy olyan ponthoz, ahol az anyag üvegállapotba “befagy”. Ennél a hőmérsékletnél a molekulák közötti kötések alapvetően megegyeznek a folyadék állapotban meglévőkkel, de a molekulák transzlációs és rotációs mozgásai jelentősen lecsökkennek, T_g alatt elsősorban a vibrációs mozgások játszanak szerepet. Az üvegátalakulás következésképpen a hőkapacitásban (C_p) bekövetkező lépcsőszerű változással jellemezhető, amely az entalpia hőmérséklet szerinti deriváltja ($(\partial H/\partial T)_p$), mivel az átmenet a molekula-mobilitástól függ és a folyamathoz nem társul hőátadás.

Az üvegátalakulási hőmérséklet amorf polimerek vagy részben kristályos polimerek amorf régióinak sajátja, amikor *kemény, törékeny, üvegszerű* állapotból *viszkózus vagy kaucsuk-rugalmas* állapotba alakulnak. A polimerek üvegátalakulási hőmérséklete DSC módszerrel követhető, mint a minta hőkapacitásában bekövetkező

lépcsőzetes növekedés, amely a polimerben lévő molekulák mozgásának fokozódása révén jön létre a felfűtés során [9-11]. A 3. ábra szemlélteti egy tipikus üvegátalakulási folyamat DSC-vel mért termogramját. Jól látható az üvegátalakulási folyamat során végbemenő hőkapacitás-változás.



3. ábra - A hőkapacitás változásának sémája az üvegátalakulást jellemző különböző paraméterek feltüntetésével

A T_g a folyadék/kaucsuk-rugalmas és üvegállapot közötti átmenet hőkapacitás-különbségének felezőpontjához tartozó hőmérséklet. Az átalakulás kezdete T_b , annak extrapolált hőmérséklete T_l . Hasonlóképpen az extrapolált végpont T_2 és az átalakulás végét jelző hőmérséklet T_e . A gyakorlatban a T_b és T_e alkalmazása korlátozott, mivel az átmenet kezdetének és végének alapvonalból történő megkülönböztetése nehézkes. Az üvegátalakulási hőmérséklet csak ritkán határozható meg egy egyszerű fűtési ciklus alatt. Az üvegátalakulást gyakran elfedik egyéb, párhuzamosan zajló termikus változások. Ezek a változások korábbi termikus események maradványai. A zavaró termikus események eliminálhatók az általánosan alkalmazott Heat-Cool-Reheat (Felfűtés-Lehűtés-Ismételt felfűtés) mérési technikával. Az első fűtési ciklus szolgál a korábbi termikus események hatásainak kiküszöbölésére (pl. Az adszorbeált nedvesség eltávolításával a zavaró endoterm csúcs eltűnik a második fűtési ciklusra). Az első fűtési ciklus után a mintát lehűtjük, gyakran jelentősen szobahőmérséklet alá. A

második fűtési ciklusban magasabb felfűtési sebességet alkalmazva a vizsgált anyagra jellemző üvegátalakulási folyamat vizsgálható. A modulált DSC alkalmazásának nagy előnye, hogy közvetlenül az első felfűtési ciklusban meghatározható az üvegátalakulás hőmérséklete, még akkor is, ha az üvegátalakulás entalpia-relaxációval jár együtt [12-21]. Az II. táblázat néhány gyógyszer-technológiában gyakran alkalmazott polimer segédanyag üvegátalakulási hőmérséklet-értékeit foglalja össze. A megfelelő minőségű film kialakítása céljából a bevonás hőmérsékletének az üvegátalakulási hőmérséklet felett kell lennie. A nem megfelelő bevonási hőmérséklet a polimer film tulajdonságainak – termikus megnyúlási koefficiens, elaszticitási modulusz, szilárdság, préselhetőség –, kedvezőtlen megváltozását eredményezheti. Az adalékanyagok, elsősorban a lágyítók, befolyásolják, általában csökkentik a polimer üvegátalakulási hőmérsékletét [22-30]. A rendezettebb polimer-szerkezet kialakítása, pl. a polimerláncok közötti keresztkötésekkel, az üvegátalakulási hőmérsékletet megnöveli [31, 32].

Az üvegátalakulási hőmérséklet *nem egyensúlyi állapot*, e hőmérséklet (T_g) felett és alatt *relaxációs jelenség* figyelhető meg. A polimerek az üvegszerű állapotban, az üvegátalakulási hőmérséklet alatt nincsenek termodinamikai egyensúlyban, az idő előrehaladásával az egyensúlyi állapotot igyekeznek elérni. Ez az oka annak, hogy az üvegszerű polimerek kísérletesen *mért entalpiája* az idő függvényében csökken, ha a mintát az üvegátalakulási hőmérséklete alatt tartjuk. A jelenséget *entalpia-relaxációnak* nevezzük, és az üvegátalakulási hőmérséklet során bekövetkező *hőkapacitás-változással* követjük [33].

Polimer segédanyag	Üvegátalakulási hőmérséklet ($T_g/^\circ\text{C}$)
Poli(vinilpirrolidon)	
Kollidon 12	93
Kollidon 17	130
Kollidon 25	155
Kollidon 30	168
Kollidon 90	178
Crospovidone	185
Cellulóz származékok	
Etil-cellulóz N20	120
Etil-cellulóz N50	126
Etil-cellulóz N100	128
Metil-cellulóz (Methocel A15)	176
Methocel E5	137
Methocel E15	156
Methocel E4M	164
Methocel K15M	180
Methocel K100M	180
Hidroxipropil-metilcellulóz-ftalát	
HP50	140
HP55	134
Poli(vinil-acetát)	
Mowilith 50	65
Vinnapas B1,5	44
Propilénglikol	
PPG-1000	199
PPG-2000	201
PPG-4000	201

II. táblázat – Néhány polimer segédanyag üvegátalakulási hőmérsékletének irodalmi értéke [33]

1.3. Amorf anyagok lágyítása

Amorf anyagok üvegátalakulási folyamatával kapcsolatban külön megfontolást igényel a sokkomponensű rendszerben együttesen jelenlevő anyagok, különösen a víz hatása az üvegátalakulási hőmérsékletre. Amorf gyógyszeranyagok keverékeinek alkalmazása egy lehetséges eljárás a termék üvegátalakulási hőmérsékletének emelésére, annak érdekében, hogy stabilitás-növekedést érjünk el [34, 35]. Az amorf keverék-elmélet *Gordon és Taylor* [36] munkáján alapszik, akik először írták le a polimer-keverékek viselkedését. A *Gordon-Taylor* egyenlet a szabad térfogat elméleten alapszik, két komponensű keverékek üvegátalakulási hőmérsékletét (T_{gmix}) az alábbi összefüggés adja meg, feltéve, hogy a két komponens között nem játszódik le interakció:

$$T_{gmix} = \varphi_1 T_{g1} + \varphi_2 T_{g2}, \quad (1)$$

ahol φ a térfogattört, az indexek a két komponenszt jelölik. A térfogat-tört a komponensek tömegarányából (w) is meghatározható a következőképpen, $\varphi = (w \Delta \alpha) / \rho$, ahol $\Delta \alpha$ a hőtágulásban bekövetkező változás T_g -nél és ρ az anyag sűrűsége. Az (1) egyenlet a tömegarányokkal kifejezve az alábbi:

$$T_{gmix} = [(w_1 T_{g1}) + (K w_2 T_{g2})] / [w_1 + K w_2], \quad (2)$$

ahol:

$$K = \rho_1 \Delta \alpha_2 / \rho_2 \Delta \alpha_1, \quad (3)$$

amely a *Simha-Boyer* szabály alkalmazásával az alábbi formára egyszerűsíthető:

$$K = \rho_1 T_{g1} / \rho_2 T_{g2}, \quad (4)$$

K úgy tekinthető, mint a két komponens szabad térfogatainak aránya.

A mérési adatok *Gordon-Taylor* egyenletre történő illesztésének jósága a két komponens kompatibilitására utal, valamint előre jelezhető a második komponens különböző mennyiségének a hatása a keverék T_g -jére [37]. Gyógyszer-rendszerek esetén különösen fontos szerepe van a víz hatásának az üvegátalakulási hőmérsékletre. Jólismert, hogy a maradék víztartalom fontos tényező mind a kémiai stabilitás, mind pedig a mechanikai tulajdonságok meghatározásában [38-42]. Jóllehet a víz jelentős

mértékben hat amorf gyógyszeranyagok üvegátalakulási hőmérsékletére, lágyítóként viselkedve növeli az anyag szabad térfogatát, amely a T_g csökkenéséhez vezet [43-46]. Amorf állapotban az anyag jelentősen több vizet tud felvenni, mint kristályosban [47-50], a szilárd anyagba történő vízabszorpció miatt, míg ezzel ellentétben kristályos rendszereknél a vízfelvétel folyamata sokkal inkább az anyag tömegétől, mint annak felületétől függ. Amorf szilárd anyag vízkoncentrációjának növekedésével a T_g a *Gordon-Taylor* összefüggés szerint csökken, vagy közelítőleg eszerint, ha a rendszer nem ideális. *Shamblin és Zografi* [51] megállapította, hogy ez a szabály amorf keverékek vízfelvétele során nem mindig alkalmazható. Porlasztva szárított amorf laktóz és PVP keverékének hőrezisztenciája megnőtt, és a nedvesség-indukálta kristályosodással szemben nagyobb rezisztenciát mutatott a PVP tartalomtól, valamint molekulatömegétől függően [52]. A stabilizáló hatás valószínűleg a laktóz és a PVP között, H-híd kötésekkel kialakuló specifikus interakciónak tulajdonítható [53]. *Ahlneck és Zografi* [54] megállapította, hogy magasabb tárolási hőmérsékleten alacsonyabb víztartalom szükséges a T_g adott hőmérsékletre történő csökkentéséhez. Több szerző közölt adatokat a víz potenciális lágyító hatásáról számos gyógyszerészetben alkalmazott ható- és segédanyag esetén [55, 56], beleértve a PVP-t, a laktózt, a keményítőt és a glükózt. A nedvességtartalom lágyító, szegmensmozgást elősegítő hatású [57]. A duzzadás révén pedig térfogatnövelő, azonban a sűrűséget a felvett nedvességtartalom erősen módosíthatja. A nedvességtartalom lágyító hatása a polimer relaxációs folyamatait is meggyorsítja, és a maradandó deformáció kialakulását is elősegíti [58-60].

1.4. Polimerek nedvesség-felvételi mechanizmusa

A polimer anyagok egy része higroszkópos tulajdonságú. Vízfelvételüket a molekulaláncok hidrofil csoportjainak (-OH, -COOH, -NH₂, -NHCO- stb.) nagyobb száma kedvezően befolyásolja. A hidrofil csoportok intermolekuláris kötésekkel lekötik az egyes vízmolekulákat, amelyek egyébként egymáshoz is hajlamosak kapcsolódni. A polimerek nedvességtartalma elsősorban a környezeti relatív légnedvesség függvénye. A nedvesség-felvételi és -leadási görbék jellegzetes, ún. szigmoid alakot mutatnak. Ezt azzal magyarázzák, hogy a nedvességfelvétel során a víz kötésének helye és a kötés

mechanizmusa a relatív légnedvesség függvényében változik, így a polimerek nedvességfelvételének összetevői a következők:

1. A hidrofil csoportok által közvetlenül lekötött vízmolekulák,
2. A hidrofil csoportok által közvetetten lekötött vízmolekulák,
3. Az anyag finomszerkezeti üregeibe, illetve pórusaiba kapilláris vízfelvétellel bejutó víz.

A lineáris higroszkópos polimereknél a vízfelvétel mértéke annál nagyobb, minél nagyobb az amorf részarány és minél kisebb az amorf orientáció. Rendezetlenebb amorf részek mikro-üregei nagyobbak, és ez elősegíti a vízmolekulák behatolását, diffúzióját. A polimer anyagok nedvességfelvétele és –leadása a relatív nedvesség függvényében hiszterézist mutat [61-63].

1.4.1. A polimerek nedvszívó képességét befolyásoló tényezők

A nedvszívó képesség a polimer poláriságának a mértékétől függ. Apoláris polimerekben a vízmolekulák diffúziója nem jön létre, ezek a polimerek nem képesek vizet megkötni. Az erősen poláris polimerek nagy nedvességfelvevő és áteresztő képességgel rendelkeznek. Azonosan poláris polimerek esetén a nedvszívó képesség csökken, ha a molekulatömeg nő, a molekulák merevsége nő, a kristályos részarány nő, valamint az amorf orientáció nő. A polimer anyagok vízfelvételét a hőmérséklet is befolyásolja. A nagy nedvességtartalmat és a magas hőmérsékletek tartományát nem tekintve, a hőmérséklet növekedésével a vízfelvétel csökken. A jelenség magyarázata, hogy az abszorpció exoterm folyamat.

1.5. Szorpciós izotermák elemzése

A különböző polimereken történő vízfelvétel izotermája szigmoid alakú; egy kezdeti konvex szakaszból, majd inflexiós, valamint egy befejező konkáv részből áll. Az abszorpció két fő mechanizmusra osztható, attól függően, hogy az izoterma inflexiós pontja előtti vagy utáni szakaszán játszódik le. Az inflexiós pont előtti szakaszon a polimer üvegszerű állapotban van, a víz-polimer interakció a meghatározó, a víz cluster-képzése nem figyelhető meg. Az inflexiós pont utáni szakaszon a polimer kaucsuk-rugalmas állapotba megy át, elindul a cluster-képzés, az elasztikus deformáció növekedik, a szorpció mechanizmusa közelíti a *Flory-Huggins* modellt [64-66].

A teljes szorpciós folyamat tehát két különböző részre bontható:

1. a vízmolekulák abszorpciója a hidrofil csoportokon
2. a víz beoldódása a polimer mátrixba.

Mivel a víz abszorpciója a hidrofil csoportokon főleg H-hidas kötésekkel vagy gyenge elektrosztatikus interakciókkal megy végbe, az abszorpció folyamata a *Langmuir-izotermával* jól jellemezhető:

$$v_w^i = \frac{\left(\frac{\rho_w}{\rho_p}\right) C_H b a}{(1 + b a)} , \quad (5)$$

$$1 + \frac{\left(\frac{\rho_w}{\rho_p}\right) C_H b a}{(1 + b a)}$$

ahol a a víz aktivitása, v_w^i a poláris csoportokhoz kötött víz térfogattörtje, ρ_w és ρ_p a víz és a polimer tömegsűrűsége, C_H a polimer láncon levő poláris kötőhelyek száma, b a víz és a polimer poláris csoportjai közötti vonzási koefficiens.

Másrészt a víz beoldódása a polimer mátrixba a *Flory-Huggins* izotermával írható le:

$$a = v_w^s e^{(v_p + \chi v_p^2)} , \quad (6)$$

v_w^s a polimer mátrixba szolubilizált víz térfogattörtje, v_p a polimer térfogattörtje. Az összes víz térfogattörtje megadható, mint a polimerben jelenlevő kétféle vízpopuláció összege:

$$v_w = v_w^i + v_w^s . \quad (7)$$

Az (5), (6) és (7) egyenletek együttes megoldása alkalmazható a legtöbb biopolimer szorpciós izotermáinak leírására [67].

1.6. A fizikai öregedés jelensége

Fizikai öregedésről beszélünk minden esetben, amikor egy anyag, jelen esetben egy polimer valamely tulajdonsága állandó hőmérsékleten való tárolás közben külső tényezők behatása nélkül változik a tárolási idő függvényében. A változás mind makro-szerkezeti sajátságokat (pl.: fajlagos térfogat, entalpia, mechanikai és dielektromos jellemzők), mind mikro-szerkezeti, azaz molekuláris szintű tulajdonságokat érinthet. A „fizikai” jelző a folyamat reverzibilitására utal, szemben a kémiai vagy biológiai öregedéssel, ahol visszafordíthatatlan kémiai vagy fizikai változás következik be az anyag szerkezetében.

A fizikai öregedés hátterében az áll, hogy az amorf polimerek üvegátmeneti hőmérsékletük alatt nincsenek egyensúlyban, ezért spontán lassú átalakuláson mennek keresztül az alacsonyabb energiájú egyensúlyi állapot eléréséig. E folyamat általában *térfogati* és *entalpia-relaxációban* nyilvánul meg, és az anyagban végbemenő komoly szerkezeti változásra utal. A fizikai öregedés spontán folyamat, minden külső behatás nélkül lezajlik az anyagban, azonban a környezet alkotói, mint például a CO₂ vagy a levegő nedvesség-tartalma gyakran meggyorsítják a változásokat [68, K1].

1.7. Entalpia-relaxáció

Entalpia-relaxáció esetén a polimerek mechanikai, transzport és más fizikai tulajdonságai megváltoznak a hőmérséklet és az idő függvényében. A polimer membránokon keresztül történő gázdifúzió az entalpia-relaxáció következtében két nagyságrenddel is csökkenhet az adott hőmérsékleten. Az üvegszerű polimerek erőszakítószilárdság görbéi az entalpia-relaxáció miatt egyre törékenyebb tulajdonságot mutatnak [69, 70].

Az entalpia-relaxáció *pontos meghatározása nem lehetséges*, minthogy a polimer sem az üvegátalakulási hőmérséklete (T_g) felett, sem az alatt nincs egyensúlyi állapotban.

Meghatározása a következő korlátok mellett lehetséges:

Ha a polimer viszkózus, vagy gumiszerű állapotát T_g felett egyensúlyi állapotnak tekintjük, akkor az üvegesedési hőmérséklet alá hűtött állapot entalpiája meghatározható a viszkózus állapot hőkapacitásának extrapolálásával $T_g - 50$ °C hőmérsékletre [73]:

$$\Delta H_0 = \int_{T_a}^{T_g} C_{pv}(T) dT - \int_{T_a}^{T_g} C_{pg}(T) dT, \quad (8)$$

ahol ΔH_0 az entalpia-változás, C_{pv} és C_{pg} a viszkózus és üvegszerű állapot hőkapacitása közvetlenül hűtés után, T_a a hőkezelés hőmérséklete, $T_a = T_g - a$.

Az entalpia-változás hőkezelt üvegszerű polimer esetén:

$$\Delta H_0 = \int_{T_{g-a}}^{T_{g+a}} C_{pa}(T) dT - \int_{T_{g-a}}^{T_{g+a}} C_{pg}(T) dT, \quad (9)$$

ahol C_{pa} a hőkezelt polimer hőkapacitása.

A teljes entalpia-felesleg meghatározható az alábbi összefüggéssel:

$$\Delta H_t = \Delta H_0 - \Delta H_a, \quad (10)$$

ΔH_a a hőkezelés entalpia-változása a hőkezelés idejével, valamint ΔH_t csökkenésével nő, jelezve, hogy a minta üvegszerű állapota megközelíti az egyensúlyt. A változás sebessége a hűtött állapotból az ideális egyensúlyi állapotba, a *relaxációs idővel* τ_r jellemezhető:

$$\Delta H_t = -\Delta H_0 \exp(-t/\tau_r), \quad (11)$$

ahol t a felfűtés ideje. τ_r megfelel annak az időnek, amely az amorf láncok stabilabb konfigurációba történő átrendeződéséhez szükséges.

Az üvegszerű és viszkózus állapot közötti entalpia-változás pedig:

$$\Delta H_0 = a \Delta C_p, \quad (12)$$

A maximális entalpia-felszabadulás (ΔH_∞) az alábbi egyenlettel jellemezhető:

$$\Delta H_\infty = (T_g - T) \Delta C_p, \quad (13)$$

ahol T_g az üvegátalakulási hőmérséklet,
 T a kísérleti hőmérséklet,
 ΔC_p a hőkapacitás különbsége a T_g -nél.

Ebből a maximális entalpia-felszabadulásból meghatározható az anyag relaxációjának mértéke (ϕ_t) bármilyen időtartam alatt (t) az adott hőmérsékleten (T).

$$\phi_t = 1 - (\Delta H_t / \Delta H_\infty), \quad (14)$$

ahol ΔH_t a mért entalpia-felszabadulás az adott körülmények között.

Az átlagos relaxációs idő τ_r , amely az adott körülmények között valamennyi molekuláris mozgás létrejöttéhez szükséges, a *Williams-Watts* egyenlet [71] segítségével az alábbi módon határozható meg:

$$\phi_t = \exp(-t/\tau_r)^\beta, \quad (15)$$

ahol τ_r az átlagos relaxációs idő állandó, β a relaxációs idő-eloszlási állandó, amelynek értéke 0 és 1 között lehet; $\beta = 1$ esetén egyszerű relaxációs modellről beszélünk [73-75].

1.8. A polimerek szabadterfogata és a fizikai öregedés kapcsolata – térfogat-relaxáció

A szabadterfogatot a viszkozitás T_g feletti változásának tanulmányozása kapcsán hozták kapcsolatba a fizikai öregedéssel. A viszkozitás hőmérsékletfüggését *Vogel*, *Fulcher*, *Tammann és Hesse* [76] írták le a következő formulával:

$$\ln \eta = \frac{A}{T - T_0}, \quad (16)$$

ahol η a viszkozitás, A állandó, T az abszolút hőmérséklet, T_0 pedig valamely T_g -hez közeli, de az alatti hőmérséklet. A fenti összefüggést *VTF-egyenletnek* is nevezik.

Később *Doolittle* [77] egy alternatív empirikus összefüggést közölt, amely a viszkozitást a szabadtérfogat-tört függvényében adja meg:

$$\ln \eta = a + \frac{b}{f}, \quad (17)$$

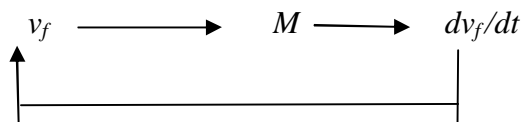
ahol a és b állandók, a szabadtérfogat-tört pedig a következő egyenlet alapján adódik:

$$f = \frac{v - v_0}{v} = \frac{v_f}{v}, \quad (18)$$

ahol a szabadtérfogat (v_f) az aktuális térfogat (v) és az „elfoglalt térfogat” (v_0) különbsége.

Az utóbbi két összefüggés interpretációja *Cohen és Turnbull* modellje, amelynek alapja, hogy a molekuláris mobilitáshoz szükség van egy bizonyos kritikus térfogatra [68].

A szabadtérfogat a fentiek alapján fontos szerepet játszik az öregedési folyamatban, minthogy a csökkenő szabadtérfogattal együtt jár a szegmens-mobilitás csökkenése. A szakirodalom a fizikai öregedés mechanizmusára számos modellt közöl [78], azonban valamennyi azon a kísérletes bizonyítékon alapszik, hogy az öregedés a következő két fő folyamatra osztható: (1) termikusan aktivált folyamat, amely az Arrhenius-egyenlettel írható le, (2) a rendszerben jelenlevő, a termodinamikai egyensúlytól való eltérésből származó, szabadtérfogat-felesleg által vezérelt folyamat. Ez azt jelenti, hogy a szabadtérfogat-relaxáció sebességét (dv_f/dt), bármilyen hőmérsékleten, a szegmens-mobilitás (M) határozza meg, amely a szabadtérfogat (v_f) mennyiségétől függ. A következő zárt séma szemlélteti ezek egymáshoz való viszonyát.



Ez a séma magában foglalja, hogy az öregedés nemlineáris folyamat, amelynek alapja, hogy a szabadtérfogat csökkenése a relaxációs idő jelentős növekedésével jár együtt. A séma szerint a szabadtérfogat-relaxáció folyamatát leíró differenciálegyenlet az alábbi:

$$\frac{dv_f}{dt} = -\frac{v_f - v_{f\infty}}{\tau_r(T, v_f)}, \quad (19)$$

ahol dv_f/dt az öregedési sebesség, v_f az aktuális szabadterfog, $v_{f\infty}$ az egyensúlyi szabadterfog, τ_r az aktuális relaxációs idő. A relaxációs idő számítására *Struik* az alábbi összefüggést alkalmazta [79], amely az Arrhenius-egyenlet alapján függ a hőmérséklettől, valamint a szabadterfog feleslegtől ($v_f - v_{f\infty}$):

$$\ln \tau_r = \ln \tau_0 + \frac{\Delta G}{kT} - \varepsilon(v_f - v_{f\infty}), \quad (20)$$

ahol ΔG az aktiválási energia, $\ln \tau_0$ preexponenciális tényező, ε állandó. A legnagyobb relaxációs idő értéket az egyensúly elérésénél kapunk, amikor $(v_f - v_{f\infty})$ nullához közelít. A szabadterfog-feleslegen alapuló relaxációs időfüggés exponenciális, ami azt jelenti, hogy a folyamat előrehaladtával a relaxációs idő drámaian megnő. Ez az oka annak, hogy a T_g -hez nagyon közeli hőmérsékletek kivételével egyensúly soha nem érhető el, legalábbis csak években mérhető idő alatt.

1.9. Az öregedés nyomon követése

A *makroszerkezeti* változások közül elsősorban az entalpia-relaxáció mérése terjedt el, jóllehet a módszer egyszerű műszerigénye mellett időigényes. A *mikroszerkezeti* vonatkozások tekintetében a polimerek szabadterfog-változásának van fontos szerepe, amely nyomon követhető olyan spektroszkópiás módszerekkel, mint a pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS), az elektronspin rezonancia spektroszkópia (ESR), valamint a fluoreszcencia spektroszkópia. Az ilyen jellegű változások monitorozására alkalmas még fotokémiai jelölők alkalmazása és a kisszögű röntgenszórás mérés (SAXS). Az öregedés következtében módosult polimer-szerkezet morfológiája pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgálható.

A fizikai öregedés során bekövetkező változások nyomon követésének jelentősége abban rejlik, hogy a gyógyszer-technológiában alkalmazott segédanyagok nagy része a polimerek közé tartozik, így mind a gyártás, mind a tárolás során mutathatnak szerkezeti módosulásokat. Ez utóbbiak a belőlük készült gyógyszerformák tulajdonságait alapvetően megváltoztathatják, ezért szükség van azon módszerek ismeretére, melyekkel az említett változások monitorozhatók.

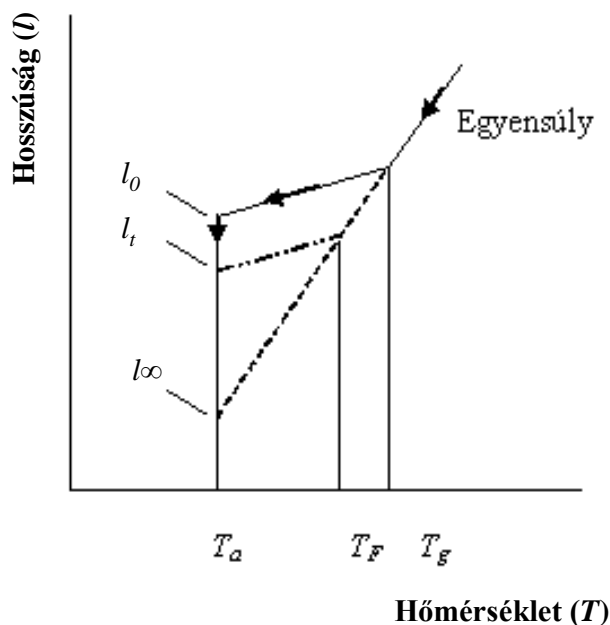
1.9.1. Makroszerkezeti változások nyomon követése

1.9.1.1. Dilatometria és térfogat-relaxáció

A dilatometria olyan termoanalitikai módszer, amelynek segítségével anyagok szabályozott hőkezelés hatására bekövetkező térfogatváltozása követhető. Mivel fizikai öregedés során térfogat-relaxáció történik, ezzel a módszerrel nyomon követhető a folyamat lefolyása.

A dilatometria terén úttörőnek számít Tool munkássága, aki az 1930-as és 1940-es években szervetlen (szilikát) üvegeken végzett kísérleteket. A térfogatváltozást a hosszúság változására vezette vissza, eredményeinek pontossága figyelemre méltó. Számos vizsgálat alapján megállapította, hogy egy kezdeti egyensúlyi állapotból történő hőmérséklet-ugrás után bekövetkező izoterm relaxáció nem írható le olyan kinetikai egyenlettel, amelyben a relaxációs idő (τ_r) csak a hőmérséklettől függ. Feltételezte, hogy a τ értékét ezen kívül befolyásolja az üveg relaxáció alatti pillanatnyi állapota vagy szerkezete, és ezt a szerkezetet a fiktív hőmérséklet (T_F) segítségével jellemezte [68, 80].

A fiktív hőmérsékletet a hőmérséklet-hosszúság görbe (4. ábra) vonatkozásában lehet definiálni.



4. ábra - A hosszúság hőmérsékletfüggésének sémája az üvegátalakulási fázisban [68]

Egyensúlyi állapotból kiindulva, a hűtés során az üvegátalakulási hőmérsékleten (amely a hűtés sebességétől függ) a hosszúság-változás sebessége megváltozik. Állandó hőmérsékleten (T_a) történő öregedés esetén a hosszúság az eredeti l_0 értékről az adott hőmérsékletre jellemző egyensúlyi hosszúság (l_∞) eléréséig csökken. Az üveg t időponthoz tartozó fiktív hőmérséklete az öregedés állapotában az a hőmérséklet, amelyhez tartozó hosszúság megegyezne az egyensúlyi hosszúsággal, ha a rendszert pillanatnyilag erre a hőmérsékletre fűtenénk. A fiktív hőmérséklet így az öregedés kezdetén megegyezik T_g -vel, egyensúlyban pedig T_a -val; és az öregedés során a relaxáció kinetikájára jellemző módon csökken T_g -ről T_a -ra. Ily módon magyarázható a relaxáció nemlineáris jellege, hiszen egyaránt függ T -től és T_F -től. Ez a jelenség az állandó hőmérsékleten történő térfogat-relaxációra is jellemző, melynek amorf polimerek üvegátalakulása vonatkozásában történő vizsgálatában Kovács úttörő munkássága kiemelkedő [81]. A nemlinearitás mellett a szerkezeti relaxáció fontos jellemzője a relaxációs idők eloszlása, melyre a legjobb bizonyíték az ún. memória-effektusok megléte. Ha veszünk egy üveget, amely egy bizonyos ideig üvegátalakulási hőmérséklete alatt öregedett, majd gyorsan visszafűtjük a fiktív hőmérsékletére és ott állandó hőmérsékleten tartjuk, akkor kezdetben a térfogata egyenlő lesz az egyensúlyi térfogattal. Ebből a kezdeti látszólagos egyensúlyi állapotból azonban a rendszer kitér, és csak később éri el a valódi egyensúlyt. A jelenség, amelynek lényege, hogy az anyag úgy viselkedik, mintha emlékezne a termikus előzményekre, többféle relaxációs idő meglétével és eloszlásával magyarázható.

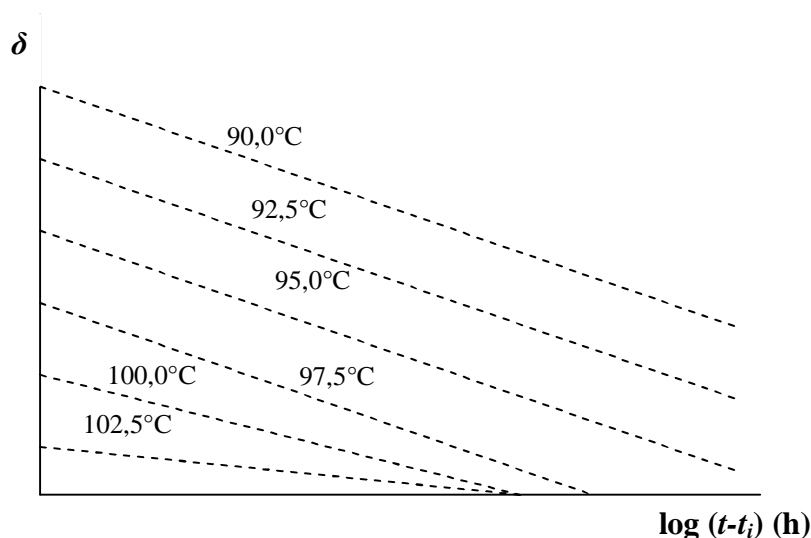
A fenti két fontos jelenség (nemlinearitás és a relaxációs idők eloszlása) felismerésével Tool és Kovács megteremtette a térfogat-relaxáció fenomenológiájának alapjait, azóta azonban meglehetősen kevés tanulmány született ebben a témában [82, 83]. Ezek többsége különböző polimer-rendszerek térfogat-relaxációjának kinetikai értékelésével foglalkozik, legtöbbször egy lefelé történő hőmérséklet-ugrást követő izoterm térfogat- (vagy hossz-) csökkenés nyomon követésének segítségével. Ez azonban önmagában kevésbé informatív a relaxáció kinetikájának egészét tekintve. Ha ugyanis a 5. ábrán látható kontrakciós izotermákat nézzük, az látható, hogy a relaxáció az exponenciális lefolyásnál sokkal lassabban történik, és ez mind a nemlinearitással, mind a relaxációs idők eloszlásával magyarázható. A görbék alapján azonban a két jelenség nem

különíthető el, így megállapítható, hogy egy egyszerű „quenches” (hirtelen hűtés) nem alkalmas az öregedési folyamat mélyreható vizsgálatára.

A fenti izotermák inflexiós meredeksége megadja a térfogat-relaxáció sebességét:

$$\tilde{\beta} = -\frac{d\delta}{d \log(t-t_i)} \approx -\frac{1}{v} \frac{dv}{d \log(t-t_i)}. \quad (21)$$

Ezt a paramétert gyakran használják jóval T_g alatt zajló relaxációs folyamatok kinetikájának összehasonlítására. Vannak azonban olyan esetek, amikor gondot okozhat a kontrakció inflexiójának tényleges elérése, főként alacsony hőmérséklet-értékeken [68].



5. ábra - Ataktikus polisztiirén kontrakciós izotermái különböző hőmérsékleteken 105 °C-ról történő hirtelen lehűtést követően ($t_i = 0,01$ óra – kezdeti idő, a dilatometer hőmérsékletének kiegyenlítéséhez szükséges idő a lehűtés után; $\delta = (v-v_\infty)/v_\infty$ - az egyensúlytól való relatív eltérés, ahol v = aktuális térfogat, v_∞ = egyensúlyi térfogat) [68]

1.9.1.2. Kalorimetria és entalpia-relaxáció

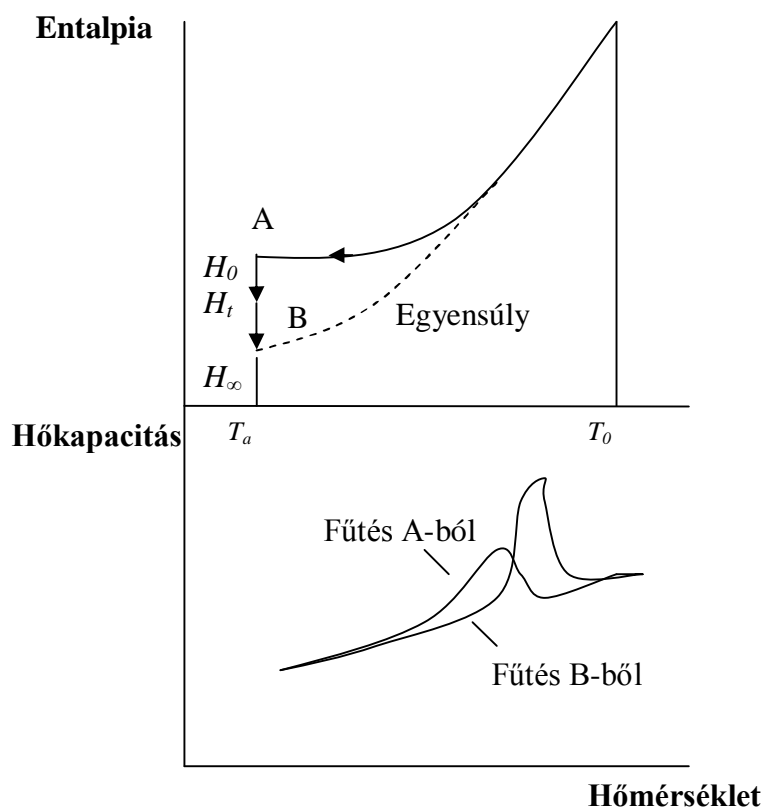
A makrostrukturális változások tekintetében a dilatometria – elsősorban megfelelő műszerek hiánya miatt –, háttérbe szorul a kalorimetriás módszerek, elsősorban a differenciál pásztázó kalorimetria (DSC) által biztosított entalpiamérésekkel szemben. A dilatometriával analóg módon itt is a hőmérséklet függvényében követjük a változást, azonban térfogat, illetve hosszúság helyett a rendszer hőelnyelését vagy hőfelvételét mérjük. A módszerrel jól követhetők a fázisátalakulással járó szupramolekuláris szerkezetváltozások [K5, K8, P10, P15].

Az üvegátalakulási hőmérséklet alatt történő öregedés során bekövetkező entalpia-változás a megfelelő DSC-görbe alatti terület integrálásával nyerhető (6. ábra). Az ábrán látható „A” állapot úgy érhető el, hogy az anyagot $T_0 > T_g$ egyensúlyi hőmérsékletéről szabályozott hűtési sebességgel lehűtjük. Állandó hőmérsékleten (T_a) történő öregedés következtében az entalpia csökken, amelyet a hőmérséklet-hőkapacitás görbén látható módon fűtésekor többletként be kell fektetni. Az öregedés előtti és utáni állapot görbéit célszerű közvetlenül egymás után felvenni, hogy a kapott görbe alatti területek biztonsággal összehasonlíthatóak legyenek.

Amennyiben elegendő idő áll rendelkezésre, az állandó hőmérsékleten öregedő minta egyre közelít az egyensúlyi H_∞ entalpia-értékhez. A dilatometriában használatos δ -val (egyensúlyi hosszról ill. térfogattól való eltérés) analóg mennyiség az entalpiafelesleg, amely a következőképpen definiálható:

$$\delta_H = H_t - H_\infty, \quad (22)$$

ahol H_t a rendszer t időpontban mért entalpiája. δ_H időbeni változása analóg a kontrakciós izotermákkal.



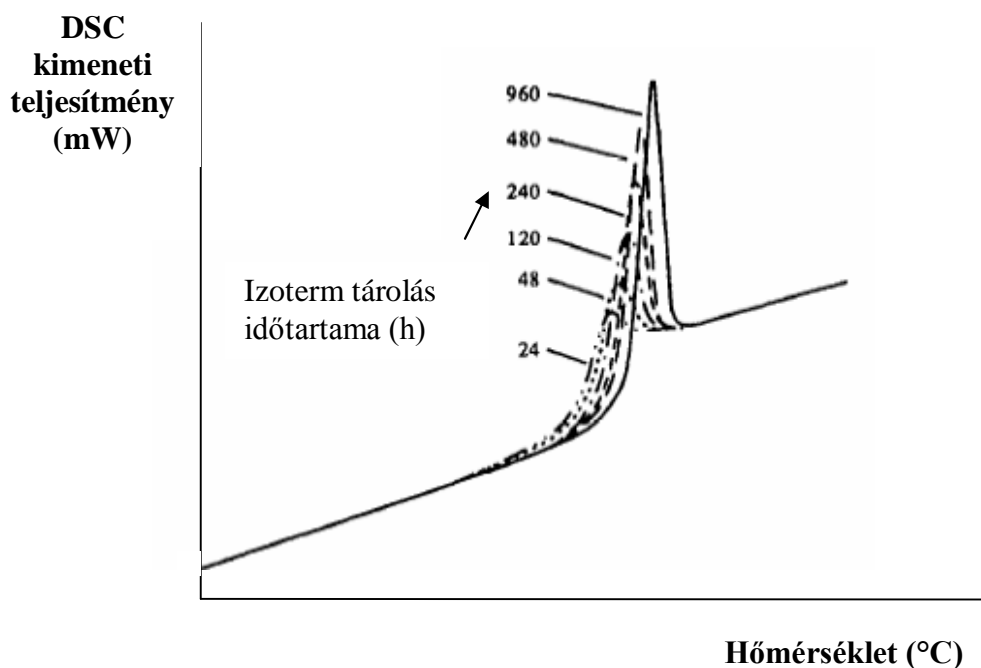
6. ábra -Az entalpia és a hőkapacitás változása a hőmérséklettel. „A” pontba az anyag egyensúlyi állapotból való állandó sebességgel történő hűtéssel, míg „B”-be állandó hőmérsékleten (T_a) végbemenő öregedés révén jut [68]

Az egyik legnagyobb problémát itt H_∞ meghatározása jelenti, mivel addig kell egyre hosszabb öregedési idővel rendelkező minták entalpiáját mérni, amíg $H_t - H_\infty$ már nem mutat további változást. Az entalpia-relaxáció időskálája általában hosszabb, mint a térfogat-relaxációé, emiatt az entalpia-egyensúly kísérletesen csak nagyon szűk, T_g alatti hőmérséklet-intervallumban érhető el. Ezt tovább nehezíti az a tény, hogy δ_H meghatározásánál a mérési hiba általában nagyobb, mint δ . Alacsony hőmérsékleten az egyensúly belátható időn belül nem áll be. A dilatometria esetében lineáris extrapolációval elfogadható v_∞ értékeket kapunk, mivel a hőtágulási együttható közelítőleg állandó. A kalorimetria esetében nem ajánlott ez a módszer, mivel a fajhő változik a hőmérséklettel. Az egyéb műveletek, mint például H_∞ változtatható

paraméterként való kezelése valamilyen empirikus, az entalpia-relaxációt leíró egyenletben, meglehetősen bizonytalanok, különösen akkor, amikor a relaxációra jellemző adatok csak szűk időtartományban állnak rendelkezésre [68].

További nehézséget jelent, hogy mivel a DSC-ben nem az entalpia a mért változó, T_g és T_f meghatározása nem annyira egyértelmű, mint a dilatometria esetében. Az üvegátalakulási hőmérséklet az alapdefiníció szerint az a hőmérséklet, amelyen az olvadék üvegállapotba megy át *hűtés* során. DSC-méréseknél ezzel szemben felfűtésből határozzuk meg T_g -t, amelyre az üveget ért termikus előzmények (pl.: előzetes hűtés) mind hatással vannak.

Az izoterm relaxáció vizsgálatánál lényegesen informatívabb a DSC-görbe tanulmányozása háromlépéses (hűtés-öregítés-fűtés) ciklust követően [84-90]. A mérési paraméterek (hűtési sebesség, öregedés időtartama, fűtési sebesség) változtatásával az üvegátalakulási hőmérsékleten megjelenő endoterm csúcs (amely az entalpia-relaxációra utal) helyzete és nagysága változik, az öregedés időtartamának növelésével például magasabb hőmérsékletre tolódik, mérete pedig nő. Ez a jelenség látható a 7. ábrán poli(metil-metakrilát) esetében 120 °C-ról 20 °C /perc sebességgel való hűtés, $T_a = 90$ °C-on történő temperálás, és 10 °C /perc sebességgel való fűtés során a temperálás időtartamát változtatva. Az öregedés időtartamának logaritmusával a csúcshőmérséklet jellemzően lineárisan változik.



7. ábra - Fizikai öregedéssel járó változások nyomon követése DSC-módszerrel poli(metil-metakrilát) esetén [68]

1.9.2. Mikroszerkezeti változások nyomon követése

A makroszerkezeti (térfogat-, illetve entalpia-) relaxáció egyik jellemző tulajdonsága az univerzalitás, ami abban nyilvánul meg, hogy különböző kémiai szerkezetű üveges rendszerekben (szervetlen üvegek, amorf polimerek) nagyon hasonló jelenségek zajlanak le az öregedés során. Az alábbiakban felsorolt, az öregedést kísérő mikroszerkezeti változások követésére alkalmas módszerek mindegyike a rendszerek szabadtérfogat-változásának érzékelését teszi lehetővé, képet adva ezzel az anyag belsejében végbemenő változásokról.

1.9.2.1. Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS)

Polimerek esetében a pozitronélettartam spektroszkópiát (PALS) elterjedten alkalmazzák az üregméret eloszlás meghatározására. A pozitron az elektron antirészecskéje. Vákuumban stabil részecske, de ha bármilyen anyagba kerül, előbb-utóbb gamma-fotonok szétsugárzása közben részecskéként eltűnik, annihilálódik. Az annihiláció valószínűsége a pozitron és a környező elektronok hullámfüggvényének

átfedésétől függ. A pozitronok élettartamának mérésével az anyag elektronállapotairól, azok különböző körülmények között bekövetkező változásairól kaphatunk információt.

A pozitron-élettartam spektroszkópia kémiai alkalmazásai általában egy különleges pozitronállapot létezésén alapulnak. A pozitron és egy elektron között létrejöhet egy kötött állapot, amit legegyszerűbben egy különlegesen könnyű hidrogénizotópnak tekinthetünk. Az annihiláció miatt azonban ennek az állapotnak az élettartama véges, vákuumban 125 pikoszekundum vagy 140 nanoszekundum lehet, spinállapottól függően. A kémiában leginkább a hosszabb élettartamú egyes spinállapotú ún. orto-pozitróniumnak (o-Ps) van jelentősége. Az o-Ps csakúgy, mint a pozitron, kölcsönhat a környező elektronokkal. Ez a kölcsönhatás leggyakrabban azt eredményezi, hogy a pozitroniumban kötött pozitron nem a saját azonos spinű elektronjával, hanem a környezet egy ellentétes spinű elektronjával annihilálódik. Ez az ún. *pick-off* annihiláció erősen csökkenti az o-Ps élettartamát, ami azonban még így (néhány nanoszekundumosan) is elegendő ahhoz, hogy az o-Ps-t jól elkülöníthessük a többi pozitron állapottól. A kölcsönhatás az o-Ps és környezete között sokszor nagyon finom elektronszerkezeti változások vizsgálatát is lehetővé teszi (pl. fázisátalakulások vizsgálata vagy hidrogénkötés kialakulása polimerek nedvesedésekor).

Spektroszkópai szempontból az o-Ps egyik legfontosabb tulajdonsága, hogy számára az anyagokban levő szabadtérfogatok (üregek, vakanciák, vakanciacsoportok, pórusok) potenciálgödörként jelennek meg. A pozitronium többé-kevésbé lokalizált állapotba kerül az ilyen szabadtérfogatokban, és élettartamát az „üreg” lokális elektronsűrűsége határozza meg. Ez jelenti az élettartam-spektroszkópia legnagyobb előnyét a hagyományos szerkezetvizsgáló módszerekkel szemben, amelyek pontosabb képet adnak ugyan a molekulák szerkezetéről, de a szabadtérfogatok láthatatlanok maradnak előttük [91]. Különösen nagy jelentősége van ennek amorf polimerek vizsgálatában. Amorf polimerekben a szabadtérfogatok nem egyenletesen oszlanak el. Ezekben az anyagokban egy jól meghatározott o-Ps állapot helyett számos hasonló állapot fordul elő a pozitronium körül levő szabadtérfogatok méretétől függően. Így az élettartam spektrum, $S(t)$ az exponenciális görbék egyszerű összegzése helyett

$$S(t) = \sum_i A_i \exp(-\lambda_i t) \quad (23)$$

folytonos élettartam-eloszlásokkal írható le:

$$S(t) = \int_0^{\infty} h(\lambda) \exp(-\lambda t) d\lambda, \quad (24)$$

ahol λ_i -k a különálló élettartamok, A_i -k a relatív intenzitásaik, amíg $h(\lambda)$ az élettartam-eloszlás, amely arányos az anyagban levő szabadterfogatok üregméret-eloszlásával [92].

Polimerek esetében a pozitron-élettartam spektroszkópiát elterjedten alkalmazzák az üregméret eloszlás meghatározására. A (15) egyenletből egy viszonylag egyszerű modell segítségével összefüggés nyerhető az o-Ps élettartama és az üregméret között:

$$\tau = \frac{1}{2} \left[1 - \frac{R}{R + \Delta R} + \frac{1}{2\pi} \sin \left(\frac{2\pi R}{R + \Delta R} \right) \right]^{-1}, \quad (25)$$

ahol R a gömbalakúnak feltételezett üreg sugara, ΔR pedig az anyagra jellemző konstans.

Minthogy elektronok minden anyagban előfordulnak, ezért a pozitron-annihiláció jelensége bármiféle környezetben lejátszódik, így, mint módszerrel, minden lehetséges anyagtípus tanulmányozható. Ez természetesen igaz kristályos és amorf, szerves és szervetlen, élő és élettelen rendszerekre is. A pozitroniumatom és az élettartam-spektroszkópia fenti tulajdonságainak ismeretében merült fel a módszer alkalmazhatósága az amorf polimer segédanyagok fizikai öregedésének vizsgálatában [78, 93-94, K10-15, P5, P8, P17].

1.9.2.2. Elektronspin rezonancia (ESR) spektroszkópia

Az elektronspin rezonancia spektroszkópia olyan molekulák és azok környezetének vizsgálatára alkalmas, amelyek párosítatlan elektronspinnel rendelkeznek. A legtöbb molekula elektronszerkezete alapállapotban olyan, hogy minden betöltött molekulapályán két ellentétes spinű elektron helyezkedik el, azaz az alapállapot szingulett, így az eredő spin nulla. Ekkor, ha a pálya mágneses momentuma nulla, nincs eredő mágneses momentum sem, ezért nincs kölcsönhatás a külső mágneses térrel. Vannak azonban olyan molekulák, amelyekben már alapállapotban egy vagy több párosítatlan spinű elektron van. Ezekben az esetekben alkalmazható az ESR

spektroszkópia. Az ESR-rel vizsgálható anyagok egyik csoportját a párosítatlan elektronokat tartalmazó molekulák, ionok alkotják. Ilyen például az O_2 , az NO és az NO_2 . A másik csoportba tartoznak a szintén párosítatlan elektronokat tartalmazó szabad gyökök, gyökionok, amelyek általában nem stabilak. Az ESR alkalmazásának feltétele általában az, hogy a gyökök élettartama legalább $1 \mu s$ legyen. Az ún. spinjelölő molekulákkal a spektroszkópai módszer segítségével információt kaphatunk mind a mozgási állapotukról, mind a környezetük tulajdonságairól. Amikor egy anyagban párosítatlan spinű elektronok vannak, de nincs külső mágneses tér, a mágneses momentumok rendezetlenül helyezkednek el a térben. Mágneses térben rendeződés következik be, az eredő mágneses momentum nullától különböző lesz. Emellett az eredetileg degenerált energiaállapotok felhasadnak, és az eredeti mágneses tér nélküli állapothoz képest kisebb és nagyobb energiájú állapotok jelennek meg. Abban az esetben, ha megfelelő frekvenciájú elektromágneses sugárzást bocsátunk az anyagra, elnyelés következik be, amit detektálni tudunk, és abszorpciós spektrumként jeleníthetünk meg [95]. Polimerek esetében a spinjelölőket vagy diffúzió útján juttatják az anyag belsejébe, vagy kovalens kötással a polimer-láncokhoz kapcsolják őket. Az ESR-spektrumokból a jelölők környezetére, azaz a polimer szerkezetére vonatkozóan nyerhetünk információkat. Az amorf polimerek spektrumai általában meglehetősen összetettek, és még az üvegátalakulási hőmérséklet alatt is gyors és lassú mozgásokra egyaránt utaló komponenseik is vannak. Ezek a szabadtérfogat eloszlására vezethetők vissza, és segítségével a szabadtérfogati üregek mérete megbecsülhető [96, 97].

1.9.2.3. Fluoreszcencia spektroszkópia

Fluoreszcens molekulákat elsőként *Loutfy* alkalmazott molekula-mobilitás nyomon követésére. Poli(metil-metakrilát) polimerizációja során arra lett figyelmes, hogy a viszkozitás növekedésével hirtelen megnőtt a fluoreszcencia, jelezve, hogy a rendszer érzékenyen reagál az üvegszerű állapotra [68].

A méréshez szükséges valamilyen fluoreszcens molekula, mint például a julolidénmalononitril (JMN), amely fényelnyelés révén gerjesztett állapotba kerül. Innen kétféle módon juthat vissza alapállapotba: kötésefordulással járó, sugárzás nélküli mechanizmussal, vagy fotonemisszió és fluoreszcencia útján. Amennyiben a

kötésforduláshoz nem elegendő a rendszerre jellemző molekula-mobilitás, az utóbbi folyamat válik meghatározóvá. Ez azt jelenti, hogy a molekula-mobilitás csökkenése a fluoreszcencia intenzitásának növekedéséhez vezet. *Meyer és munkatársai* ezzel a módszerrel, a kalorimetriás méréssel megállapított T_g -hez nagyon közeli üvegátalakulási hőmérsékletet mértek poli(vinil-acetát) esetében. Ezen kívül leírták a fluoreszcencia intenzitásának szignifikáns növekedését öregedés során [98]. Később ezt a tendenciát igazolták polisztrén, poli(metil-metakrilát), polikarbonát, valamint poli(izobutil metakrilát) esetén is. Hasonlóan a térfogat- és entalpia-relaxációhoz, a fluoreszcencia is közelítőleg lineárisan változik az öregedési idő logaritmusával. A görbe meredeksége, a fluoreszcencia változási sebessége ($\tilde{\beta}_F$), a következőképpen definiálható:

$$\tilde{\beta}_F = -\frac{d\delta_F}{d \log t} = \frac{1}{I_\infty} \frac{dI}{d \log t}, \quad (26)$$

ahol δ_F az intenzitás (I) egyensúlyi intenzitástól (I_∞) való relatív eltérése [99, 100].

A fluoreszcencia változása tehát, annak ellenére, hogy az anyag mikroszerkezetének változásából adódik, a makroszerkezeti vonatkozásokkal (térfogat- és entalpia-relaxáció) sok tekintetben analógiát mutat.

1.9.2.4. Fotokémiai jelölők

A polimerekben található szabadtérfogati régiók fotokémiai jelölőkkel is vizsgálhatók. Az ESR spektroszkópiához hasonlóan, a jelölő vagy szabadon, a polimerben diszpergálva található, vagy kovalensen a polimer-láncokhoz kötődik. A módszer alapja a jelölő kromoförjének fotokémiaileg indukált transz-cisz izomerizációja. A két izomernek eltérő az abszorpciós spektruma, és a változás UV-VIS spektrofotometriával nyomon követhető. A fotoizomerizációs folyamat a kromoför mobilitásától függ, amit a környezet szabadtérfogata határoz meg. Ily módon az öregedés az abszorpciós spektrum alapján követhető [101-103].

Lamarre és Sung elsőként mutatták be a módszer alkalmasságát ezen a területen. Kimutatták, hogy poliuretánok polimerizációjának híg oldatban mérhető kinetikája

nagymértékben eltér az üvegszerű állapotban tapasztalhatótól, ahol a mobilitás lényegesen korlátozottabb. Ezt a technikát egy későbbi tanulmányban tovább finomították, ahol szabad és szelektíven a molekulaláncok végéhez, oldalláncjaihoz, illetve középhez kapcsolt jelölőket alkalmaztak polisztrén esetében. Azt találták, hogy az izomerizáció a szabad jelölők esetében volt a leggyorsabb, majd a végekhez, oldalláncokhoz és a láncok középhez kötött jelölők következtek – ebben a sorrendben. A jelenség magyarázata, hogy a szabad molekulák esetében volt a legnagyobb valószínűsége annak, hogy közel legyenek valamely szabadtérfogati üreghez, ahol az izomerizáció könnyedén végbemehetett. Az öregedés leginkább a végekhez és az oldalláncokhoz kapcsolt jelölőket érintette, mivel a szabad molekuláknál az izomerizációt akadályozó kritikus térfogatot még nem érte el a térfogat-relaxáció, a láncok középhez kapcsolt jelölők esetében pedig, ennél eleve kisebb térfogat állt rendelkezésre.

Torkelson és munkatársai a kritikus szabadtérfogatot más megközelítésben vizsgálták. Különböző méretű jelölőket alkalmazva meg tudták becsülni néhány üvegszerű polimer szabadtérfogat-eloszlását, valamint a fizikai öregedés eloszlásra gyakorolt hatását. Összességében megállapították, hogy az öregedés a nagy szabadtérfogattal rendelkező frakció gyors csökkenésével jellemezhető. Ez a csökkenés nem összevethető az anyag egészére jellemző térfogat-relaxációval, hacsak nem feltételezzük, hogy tulajdonképpen a szabadtérfogat átrendeződéséről van szó, azaz a nagyobb üregekből több kisebb üreg jön létre [68].

1.9.2.5. Kiszögű röntgenszórás (SAXS) mérés

A fenti tárgyalt módszerek mindegyike spektroszkópiás módszer, ellentétben a következőkben ismertetendő, szóráson alapuló metodikával.

A spektroszkópiás módszerek szempontjából a megfigyelt jelenségek alapja a szabadtérfogat eloszlása, amelyet más oldalról megközelítve sűrűség-fluktuációknak tekinthetünk, amelyek egy egykomponensű rendszerben az elektromágneses sugarak szóródását okozzák, és így SAXS módszerrel mérhetők.

A statisztikus mechanikából a következő egyenlet vezethető le a termikus sűrűség-fluktuációkra polimer-olvadékok esetében:

$$\overline{\delta N^2} / \bar{N} = \overline{(N - \bar{N})^2} / \bar{N} = \rho_N k T \kappa(T), \quad (27)$$

ahol N egy V térfogatrészre eső részecskék (elektronok vagy atomok) száma, ρ_N a részecskesűrűség, $\kappa(T)$ pedig az izoterm térfogati rugalmasság.

A SAXS-ból származó eredmények vagy sűrűség-fluktuációkként ($\overline{\delta N^2} / \bar{N}$), vagy a szórt röntgensugarak intenzitásaként ($I(Q)$) adhatók meg, ahol Q a szórásvektor nagysága.

A rendszert üvegszerű állapotba hűtve a (7) egyenlet nem helytálló, mivel a sűrűség-fluktuációk „befagynak” az üvegátalakulási hőmérsékletre jellemző értékükre. Az összefüggés az alábbiak szerint módosul; látható, hogy a fiktív hőmérséklet is befolyásoló tényezővé lép elő:

$$\overline{\delta N^2} / \bar{N} = \overline{(N - \bar{N})^2} / \bar{N} = \rho_N k T \kappa(T_f). \quad (28)$$

A kisszögű röntgenszórás-mérés a fentiek alapján alkalmas a fiktív hőmérséklet öregedés hatására bekövetkező változásainak nyomon követésére.

A fizikai öregedés vizsgálatoknál meglehetősen érdekes jelenség tapasztalható. Polikarbonát, polisztiirén és poli(metil-metakrilát) típusú polimerek vizsgálatoknál az tapasztalható, hogy az átmeneti szakaszban állandó sebességgel hűtve, majd I -t, illetve $\overline{\delta N^2} / \bar{N}$ -t a hőmérséklet függvényében ábrázolva a T_g -nek megfelelő hőmérsékleten a meredekség megváltozik. Az üvegátalakulási hőmérséklet alatt történő öregedés során azonban nagyon kis változás mutatkozik a sűrűség-fluktuációkban, vagy a változás a T_g körüli nagyon keskeny hőmérséklet-intervallumra korlátozódik annak ellenére, hogy a térfogat és az entalpia szignifikánsan csökken. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a sűrűség-fluktuációk változásához hosszabb időre van szükség, a másik, hogy míg a makroszkópikus térfogat és a szabadtérfogat csökken, a szabadtérfogati üregek átlagos mérete nő az öregedés során [104, 105].

1.9.2.6. Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)

A módszer segítségével nagyfelbontású kép készíthető a vizsgálandó polimerek felszínéről. Az öregedést kísérő változások sok esetben nyomon követhetők ezzel a

technikával, főleg, ha a folyamat lejátszódásában az abszorbeált nedvesség is szerepet játszik [106-108]. Ilyenkor a felvételeken az üvegszerű-gumirugalmas átmenet is megfigyelhető.

II. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

2.1. Felhasznált anyagok

Microperl[®] AQ-197 (Sovitec S.A., Fleurus, Belgium), Teofillin (Ph. Eur., Hungaropharma, Budapest), Poli(vinilpirrolidon) (Kollidon[®] 25/PVP K25, BASF, Ludwigshafen, Németország) amorf polimer por, tablettázás kötőanyaga, Lutrol[®] F127 (poloxamer 407, BASF, Ludwigshafen, Németország), Eudragit[®] NE 30D diszperzió ("Polyacrylate dispersion 30%" - Ph. Eur. 4., Röhm Pharma GmbH, Németország) és a diszperzióból készített szabad filmek. Az Eudragit[®] NE 30D a polimeren kívül (etil-akrilát és metil-metakrilát) kb. 1,5 % polimerre vonatkoztatott nonoxynol 100 elnevezésű emulgenst is tartalmaz. Nonoxynol 100 (Rhodia Inc, Cranbury, NJ, USA), Eudragit[®] L30 D (akril-, metakrilsav és észterek kopolimerizátuma, Röhm GmbH, Németország), szebacinsav-dibutil-észter (DBS, Sigma) kerültek beszerzésre.

Mirena[®] (Schering AG, Berlin, Németország), T-típusú levonorgesztrel tartalmú intrauterin rendszer (T-LNG-IUS), hatóanyaga 52 mg levonorgestrelum micronisatum, amely 20 µg/24 óra levonorgesztrel felszabadulást biztosít 5 éven keresztül nulladrendű hatóanyag-felszabadulási kinetikával [109-111]. A rendszer egy levonorgesztrel tartalmú magból, és egy magot körülvevő elasztomer membránból áll. Az elasztomer polidimetilsziloxán, amelyben a sziloxán-egységek Si-atomjaihoz kapcsolódó 3,3,3-trifluoropropil csoportok szabályozzák a levonorgesztrel felszabadulási sebességét. Hét db T-LNG-IUS-t vizsgáltunk, amelynek eltávolítását a mellékhatások indokolták (hasi fájdalom, gyulladásos reakciók). Az eltávolított eszközök morfológiai vizsgálatát, valamint a kémiai összetétel elemzését a minták előkezelése nélkül végeztük.

2.1.1. Szebacinsav-dibutil-észtert (DBS-t) tartalmazó Eudragit vizes diszperziók előállítása

Eudragit® L 30 D és Eudragit® RL 30 D vizes diszperziókat az eredeti gyári formában (Röhm Pharma GmbH) alkalmaztuk. A diszperziókhoz folyamatos keverés mellett (fordulatszám: 100/perc) DBS-t adagoltunk, hogy annak koncentrációja az előállított diszperzióban 5 g/g%, 10 g/g% and 20 g/g% legyen. A DBS-tartalmú diszperziókat 2 órán keresztül változatlan keverési sebesség mellett kevertettük, hogy homogén diszperziót kapjunk. A fehér, tejszerű, alacsony viszkozitású, vízzel jól elegyedő diszperziókból tiszta elasztikus filmek voltak előállíthatók.

2.2. Polimer szabad filmek előállítása

A polimer oldatokból (15 g/g%-os Kollidon® 25 vizes oldata és 1 g/g% Lutrol® F127 tartalmú 15 g/g%-os Kollidon® vizes oldata) vagy a különböző Eudragit® diszperziókból 10 g-ot 10 cm átmérőjű Petri-csészébe öntés után réz-szulfátot tartalmazó exszikkátorban szobahőmérsékleten szárítottam. Az Eudragit® NE 30D vizes diszperzióhoz 5 g/g % polimer szárazanyagra számított nonoxynol 100 hozzáadásával is készült szabad film. 1 hét szobahőmérsékleten történő szárítás után a kapott filmminták víztartalmának meghatározása, további tárolása, valamint PALS vizsgálata történt.

2.2.1. Polimer szabad filmek előállítása DSC vizsgálathoz

A polimer oldatok (15 g/g%-os Kollidon 25 vizes oldata és 1 g/g% Lutrol F127 tartalmú 15 g/g%-os Kollidon vizes oldata) kb. 20 mg-ját a DSC vizsgálathoz alkalmazott Al mintatartóba cseppentettem. A minták szárítása lezárás nélkül 30 percig 40 °C-on szárítószekrényben (Memmert, ULE 600, Schwabach, Németország) történt. A szárítás után kapott szabad filmek DSC vizsgálata a 2.5. fejezetben leírt körülmények között történő tárolást követte.

2.3. Hatóanyag nélküli modell-tabletták előállítása a kötőanyag-hatás tanulmányozására

2.3.1. Granulálás

Microperl®-granulátumok előállítása: Hobart keverőben (típus: K45SS, Hobart Corporation, Troy, USA), keverési intenzitás: 2-es fokozat, keverési idő: 5 perc.

A különböző granulátumok előállítása során a granuláló oldat koncentrációját és térfogatát az alábbi táblázat szerint változtattam.

Hozzáadott granuláló oldat térfogata (ml)	PVP K25 koncentráció (g/g%)				
	5	10	15	20	25
	10	10	10	10	10
	30	30	30	30	30
	50	50	50	50	50
	-	80	70	65	-

A 15 g/g % PVP K25 kötőanyagot tartalmazó vizes oldatok egy része 1 g/g% Poloxamert (Lutrol® F127) is tartalmazott.

2.3.2. Préselmények előállítása

A granulátumokat 760 µm lyukbőségű szitán áttörve egy speciális, erre a célra tervezett présszerszámmal, a 10 kg tömegű kalibrált súllyal 12 mm átmérőjű tablettákat is préseltem. A nedves tablettákat 60 °C-on szárítószekrényben (Memmert, ULE 600, Schwabach, Németország) 48 órán keresztül szárítottam, hogy azok maradék nedvességtartalma kisebb legyen, mint 2 %.

2.4. Teofillin tartalmú tabletták előállítása

12 sarzs, sarzsanként 300 teofillin hatóanyagú tabletta előállítása történt nedves granulálással Aeromatic STREA-1 (Aeromatic AG, Bubendorf, Svájc) laboratóriumi fluidizációs berendezésben. A granulálandó alapanyag 250 g teofillin-anhidrát (Ph. Hg. VII., Hungaropharma, Budapest) volt, a granuláló folyadék pedig, 15 g/g% Kollidon® 25 vizes oldata. Szárító levegő hőmérséklete: 60 °C, szárítási idő 15 perc. A száraz granulátum (maradék nedvességtartalom < 2%) frakcionálása vibrációs szitasorozaton történt, a tabletták préseléséhez a 0,25-0,63 mm átmérőjű granulátum-frakció került felhasználásra. A száraz granulátumot magnézium-sztearát lubrikáns hozzáadása után, excenteres tablettázógéppel (Diaf TM20, Lynge, Dánia), 1000 N préselési erővel, 12 mm átmérőjű lapos-peremes présszerszám alkalmazásával 150 mg teofillint tartalmazó tablettákat préseltem.

2.5. Tárolási körülmények

A különböző minták (polimer por, szabad film, tabletta) tárolása 25 ± 1 °C-on 25 %, 35 %, 45 %, 55 %, 65 %, 75 % relatív nedvességtartalmú közegben 1-180 nap időtartamig történt.

2.6. Statisztikai kísérletterv

Egy két-változós, három-szintes, szimmetrikus elrendezésű faktortervet alkalmaztam [112], hogy vizsgáljam a választott tárolási körülmények — a tároló közeg relatív nedvességtartalma (x_1), tárolási idő (x_2) — hatását az előállított teofillin hatóanyagú tabletták szilárdságára (y_1), valamint a kötőanyagként alkalmazott PVP K25 szabadtérfogatára (y_2). A változók hatásának jobb összehasonlítására a különböző értékek esetleges nagyságrendi különbsége miatt a számoláshoz kódolt szinteket (-1, 0, 1) alkalmaztam. A többszörös regressziós analízist a TableCurve 3D (Jandel Scientific, SPSS, Erkrath, Németország) software segítségével végeztem el. A kapott polinomiális egyenlet (29) a független változók hatását a válaszfüggvényekre jó korreláció mellett írja le.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (29)$$

ahol y a válaszfüggvény, x_i -k a független változók, b koefficiensek jellemzik, a fő (b_1 , b_2), a négyzetes (b_{11} , b_{22}), és az interakció (b_{12}) hatást.

2.7. A minták víztartalmának meghatározása

A különböző minták (tárolt polimer por, szabad film, tabletta) víztartalmának meghatározása Karl Fischer titrálással (Mettler Toledo DL 35, Lot, Belgium) történt vízmentes metanol és Hydranal[®] Composite 5 (Riedel-De-Haën, Seelze, Németország) alkalmazásával.

2.8. A különböző körülmények között tárolt PVP K25 minták, valamint az intrauterin rendszer (T-LNG-IUS) felületének morfológiai vizsgálata

A minták morfológiai különbségeinek összehasonlítására pásztázó elektronmikroszkópos módszert alkalmaztunk (JEOL JSM-25S, Japán). A minták vizsgálatát vákuum aranyfedéses rögzítéssel, 30⁰-os döntés mellett végeztük. Alkalmazott nagyítások: 1000x, 1500x és 2000x.

Az eltávolított 7 db, 0,5-2 évig alkalmazott, mellékhatást okozó T-LNG-IUS-k vizsgálata beágyazás nélkül, pásztázó elektronmikroszkóppal történt (Philips XL 30, The Netherlands). A vizsgálatokat 12 kV és 20 kV gyorsító feszültség mellett, 25-1500-szeres nagyítással végeztük. A nagyítás pontossága ± 2 % volt.

2.9. A tabletta-szilárdság meghatározása

A különböző körülmények (eltérő nedvességtartalom, tárolási idő) tárolt tabletták törési szilárdságának meghatározása PharmaTest PTB 311 (Hainburg, Németország) készülékkel történt. A húzószilárdság meghatározása az alábbi összefüggés alapján történt [113]:

$$\sigma = 2P/\pi Dm, \quad (30)$$

ahol P a törési szilárdság, D a tabletta átmérője, m a tabletta magassága.

2.10. A teofillin kioldódásának vizsgálata a különböző relatív nedvesség-tartalmú közegben tárolt tablettákból

A hatóanyag kioldódásának vizsgálatát USP forgólapátos módszerrel, 100 1/perc fordulatszám mellett, 900 ml pH=1,2 kioldó közegben végeztem. A kioldódott hatóanyag mennyiségének meghatározásához a minták abszorbanciáját 272 nm hullámhosszon mértem UV-VIS spektrofotométer (Unicam UV-VIS, típus: UV2-030102, ATI Unicam, Cambridge, UK) segítségével.

2.11. A tárolt minták üvegátalakulási hőmérsékletének (T_g) meghatározása

A különböző relatív nedvességtartalmú közegben (25 %-75 %), eltérő ideig (1 nap-180 nap) tárolt minták (polimer por, szabad film, tabletta) üvegátalakulási hőmérsékletét DSC módszerrel (DSC 2920, TA Instrument, New Castle, DE, US) folyékony nitrogénnel történő hűtés mellett határoztam meg. A minták 2-5 mg-ját, alumínium mintatartóba (40 μ l) történő légmentes zárás után, DSC-cellába helyeztem.

Program: hűtés -30 °C-ra, majd fűtés 200 °C-ra,

a hűtés és fűtés sebessége: 20 °C/perc.

Az üvegátalakulás hőmérsékletének meghatározása a hőmérséklet-változás függvényében mért hőáram első deriváltjának csúcs-analízisével történt.

2.12. Az üvegátalakulás hőmérsékletén (T_g) mért relaxációs entalpia meghatározása

A meghatározás az alábbi programmal történt:

1. Fűtés $T_g + 30$ °C, fűtési sebesség: 20 °C /perc
2. Hűtés $T_g - 200$ °C -re, hűtési sebesség: 20 °C /perc
3. Fűtés $T_g - 15$ °C -re, fűtési sebesség: 20 °C /perc
4. Izoterm tárolás: $T_g - 15$ °C, 30 percig
5. Hűtés $T_g - 200$ °C -re, hűtési sebesség: 20 °C /perc
6. Fűtés $T_g + 30$ °C -re, fűtési sebesség: 20 °C /perc, T_g -nél a felszabadult entalpia (ΔH) meghatározása.

2.13. Pozitronélettartam mérések

A különböző körülmények között tárolt minták mérését 20,0 °C hőmérsékleten végeztük egy gyors-gyors koincidenciakörön alapuló élettartam-spektrométerrel [114]. A detektorok BaF_2 kristályok és XP2020Q fotoelektron-sokszorozó csövek alkalmazásával készültek, a mérőelektronikát az ORTEC cég szabványmoduljainak felhasználásával állítottuk össze. A rendszer időfelbontása 200 ps volt, ami egy átlagos spektrométer felbontásánál sokkal jobb. A spektrumokat a hagyományosan alkalmazott RESOLUTION programmal értékeltük ki [115]. Minden esetben három élettartam-komponenst (három pozitronállapotot) azonosítottunk a spektrumokban, amelyek közül a leghosszabbat használtuk a szabad térfogatok átlagos méretének meghatározására. Ez az élettartam az o-Ps-hez köthető és arányos az üregmérettel a (18) egyenletben leírt összefüggés alapján [116].

A középső élettartam a nagyobb szabad térfogatokban lokalizálódott pozitronok jellemzője, melyek nem képesek pozitroniumatomok képzésére a polimerben, hanem közvetlenül a polimerláncok elektronjaival annihilálódnak. Általában e pozitronok élettartama nagyon érzékenyen reagál a polimer szerkezeti változásaira.

A legrövidebb élettartam egy keverék, amelynek kialakulásában egyes pozitroniumképzés nélkül annihilálódó pozitronok és a pozitronium másik alapállapota, a para-pozitronium atom játszik szerepet. Ennek az élettartamnak az értéke rendszerint olyan kicsi, hogy az elkerülhetetlen mérési bizonytalanság miatt lehetetlen belőle az

anyag szerkezetére vonatkozó információt levonni. Ennek megfelelően értékelésben nem vettem tekintetbe.

2.14. *Ab initio* számítások

A számításokat GAUSSIAN programmal végeztük. Mivel az egyszerűsített modell molekula is nagyon nagy volt, így egy nem túl nagy méretű, de az irodalomban közelítő számítások esetén szokásos bázist, a HF/3-21G*-t alkalmaztuk a számításokhoz. A Hartree-Fock módszer lényege, hogy az elektronok nem atomi, hanem molekulapályákon helyezkednek el, ezek a molekulapályák előállíthatók úgy, hogy az egyes atomi pályák hullámfüggvényeit mint bázist (azaz mint vektorokat) használjuk, és ebből a bázisból (ezekből a vektorokból) rakjuk össze a molekulapályát a megfelelő együtthatókkal. A számítás annál pontosabb, minél több ilyen atomi pályát veszünk figyelembe; végtelen számú pálya esetén a molekulapálya tökéletesen pontos lesz. A 3-21G* bázisméret nem túl nagy, következésképpen a kapott optimális geometriák és energiaértékek nem tekinthetők ugyan pontosnak, de tájékoztató jellegűek a polimer láncok és a levegőből abszorbeált vízmolekulák között keletkező H-hidas komplexek szerkezetére vonatkozóan.

2.15. A vizes polimer oldatok felületi feszültségének és nedvesedési peremszögének meghatározása

A Kollidon 25 különböző koncentrációjú vizes oldatainak felületi feszültségét az egyensúly kialakulása után 1 órával 20 °C-on Du Nouy gyűrűs módszerrel határoztam meg komputer-vezérlésű dinamikus tenziométer (KSV Sigma 70, RBM-R. Braumann GmbH, Németország) segítségével. Ugyanezen oldatok Wilhelmy lemezzel szemben mért nedvesedési peremszögét is meghatároztam [K16-K18, P6].

2.16. Statisztikai tesztek

A Poloxamer nélküli és Poloxamert is tartalmazó tabletták szilárdság-értékei közötti statisztikailag szignifikáns különbség meghatározása a Pearson korrelációs koefficiens segítségével történt $p < 0.05$ szignifikancia szintnél. Az adatok normál eloszlásra történő vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztam. Valamennyi

statisztikai számítást az SPSS program (verzió: 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) segítségével végeztem.

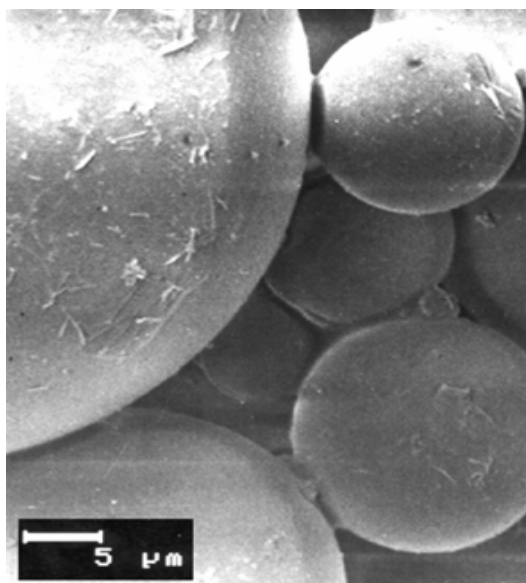
2.17. Energiadisziperzív rtg-spektroszkópia (EDS)

A módszer lényege, hogy a vizsgált anyagra beeső elektronnyaláb képes a minta atomjainak valamelyik belső elektronpályájáról egy elektront kiűtni. Az így megüresedő elektronpályára egy külső héjon lévő elektron "visszaugorhat". Az így felszabaduló energia röntgenfoton formájában kisugárzódik. Mivel egy adott atomfajtnál az elektronpályák energiái meghatározott értékűek, a kisugárzott röntgenfoton energiája (illetve az $E = h\nu = hc/\lambda$ egyenlet alapján a hullámhossza) jellemző lesz az adott atomfajtára. A beeső elektronnyaláb hatására keletkező karakterisztikus röntgensugárzást energia szerint felbontva az energiadisziperzív röntgenspektrumhoz jutunk. A felbontást egy lítiummal adalékolt Si-detektorral végezzük. Ez egy záróirányban előfeszített p-n átmenet, amelyben a becsapódó röntgenfoton elektron-lyuk párokat kelt. Egy ilyen pár keltéséhez átlagosan 3,8 eV energia szükséges, így a röntgenfoton energiája az elektron-lyuk párok megszámlálásával lehetséges. Az egyes elemek relatív koncentrációját a hozzájuk tartozó görbék alatti területek arányaiból számíthatjuk ki, figyelembe véve a rendszám, az abszorpció és a fluoreszcencia miatti korrekciós faktorokat. Az EDS vizsgálatokhoz a mintákat eredeti, előkezelés nélküli állapotukban vizsgáltuk. Az EDS érzékenysége 10^{-2} %, relatív pontossága 3 %, laterális és mélységi felbontása 0,5 μm . Energia szerinti felbontása (energiakülönbség, amelynek meglétekor a két csúcsot különállónak látjuk) 138 eV [K40].

III. EREDMÉNYEK

3.1. A granulálódó alapanyag és a PVP K25 közötti határfelületi interakció hatása a tabletták szilárdságára

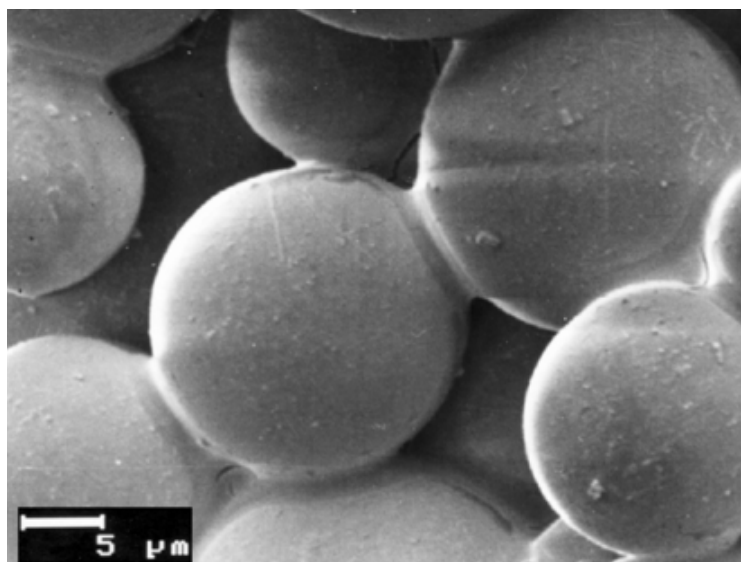
A 8. és 9. ábrák pásztázó elektronmikroszkópos felvételei jelzik a PVP K25 jelenlétét a Microperl[®] szemcsék felületén. A kötőanyag szubsztrát felszínén történő szétterülését a granuláló oldat felületi feszültsége, valamint a szubsztrát granuláló folyadékkal történő nedvesíthetősége határozza meg. A növekvő kötőanyag-koncentráció határérték felé tartva csökkentette az oldat felületi feszültségét [117, K16, K18, K29], és lineárisan növelte a Wilhelmy lemezzel szemben mért nedvesedési peremszögét (III. táblázat).



8. ábra - Microperl[®] AQ-197 granulátumok pásztázó elektronmikroszkópos képe
Granuláló folyadék: 5 %-os Kollidon[®] 25; nagyítás: 2000x

A növekvő peremszög csökkentette a hidrofíl szubsztrát felületén a granuláló oldat szétterülését. E két hatás eredőjeként a kisebb koncentrációjú Kollidon[®] 25 vizes oldatával granulált szemcsék felületén töredezett film (8. ábra), míg a nagyobb koncentráció esetén a szemcsék felületén homogén adhezív filmbevonat képződött (9. ábra). Teofillin granulátumok pásztázó elektronmikroszkópos felvételei a Microperl[®]

szemcsékéhez hasonló morfológiai tulajdonságokat mutattak a kötőanyag- koncentráció függvényében [K17].



9. Ábra - Micropert[®] AQ-197 granulátumok pásztázó elektronmikroszkópos képe
Granuláló folyadék: 25 %-os Kollidon[®] 25; nagyítás: 2000x

Kollidon 25 oldat koncentrációja (g/g %)	Felületi feszültség (mN/m)	±S.D.	Nedvesedési peremszög (°)	±S.D.
Desztillált víz	72,80	0,14	67,3	0,70
5	58,84	0,19	69,8	0,85
10	51,60	0,44	75,1	1,26
15	45,82	0,31	80,2	1,54
20	47,51	0,32	86,0	1,67
25	44,17	0,19	92,2	1,82

III. táblázat – A különböző koncentrációjú PVP K25 vizes oldatok (n=5) felületi feszültség és Wilhelmy lemezzel mért nedvesedési peremszög értékei (± S.D.), Hőmérséklet : 20 ± 0,5 °C

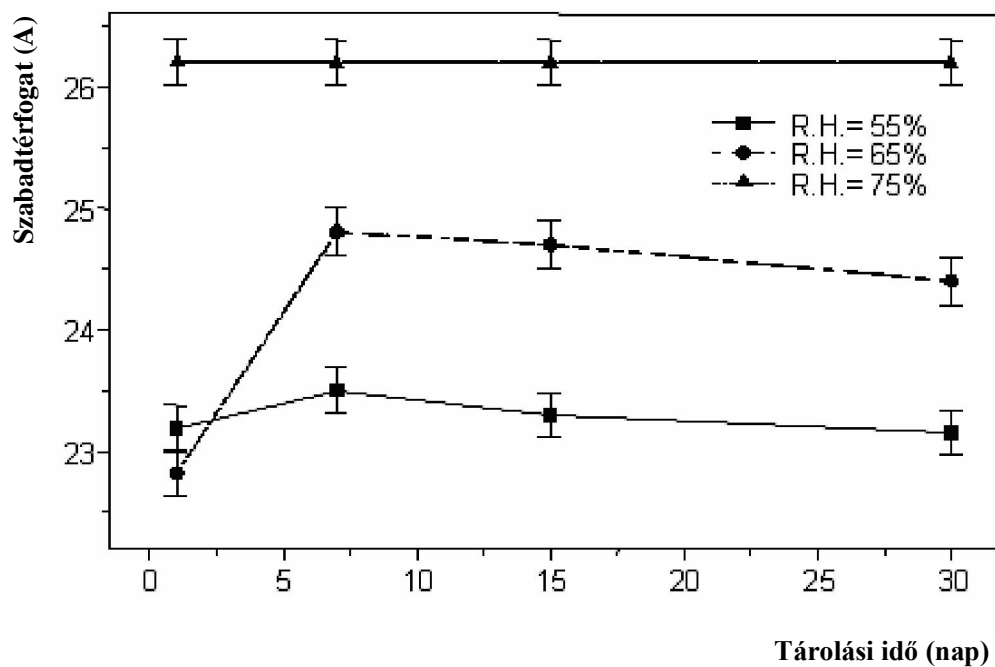
A granuláló folyadék térfogata (ml)	PVP K25 vizes oldatának koncentrációja (g/g%)				
	5	10	15	20	25
10	0,47 ± 0,04	0,70 ± 0,12	0,59 ± 0,06	1,41 ± 0,29	1,27 ± 0,85
30	0,95 ± 0,12	1,64 ± 0,23	2,07 ± 0,25	3,33 ± 0,25	2,33 ± 0,27
50	1,39 ± 0,13	2,06 ± 0,26	3,54 ± 0,26	4,10 ± 0,58	3,71 ± 0,68
70	-	2,77 ± 0,34	4,48 ± 0,18	4,78 ± 0,77	-

IV. táblázat – A különböző koncentrációjú PVP K25 vizes granuláló oldattal készített Microperl[®] tabletták (n= 20) átlagos (± S.D.) húzószilárdság értékei (MPa)

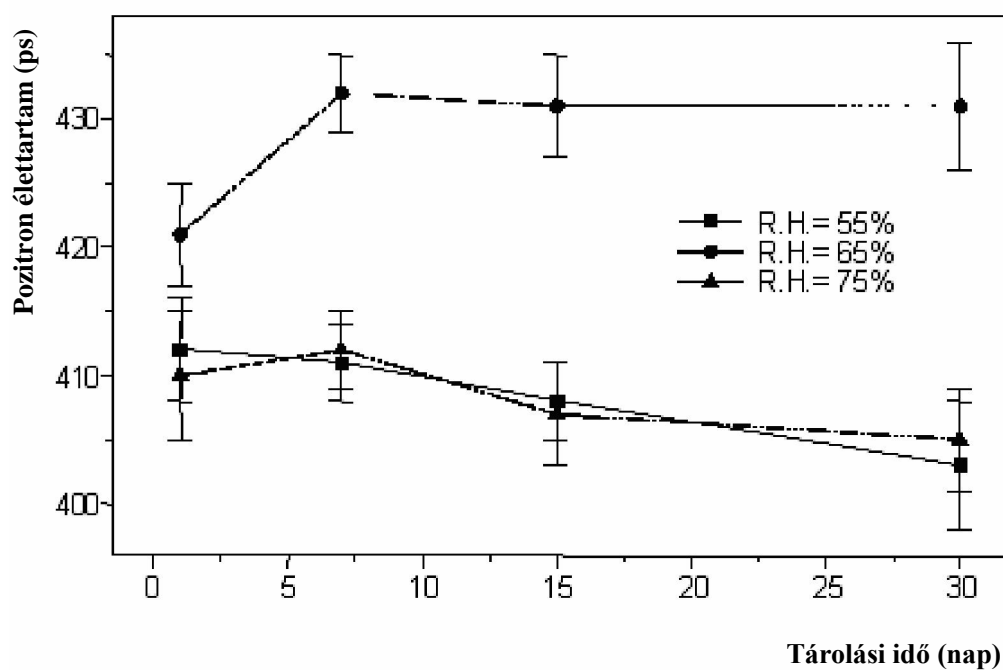
A IV. táblázat foglalja össze a különböző koncentrációjú és térfogatú PVP K25 vizes oldatával előállított Microperl[®] tabletták szilárdság-értékeit. A granuláló folyadék koncentrációjának növelésével 5 és 20 g/g % között növekedett a tabletták szilárdsága, míg a granuláló folyadék koncentrációjának további emelése (25 g/g%) csökkentette a tabletták szilárdságát. Ennek oka egyrészt az, hogy a növekvő kötőanyag-koncentráció viszkózusabb granuláló folyadékot eredményezett, amely inhomogén kötőanyag-eloszlást alakított ki a granulálendő anyag szemcséi között. Másrészt pedig a növekvő kötőanyag-koncentráció csökkentette a granuláló folyadék nedvesítőképességét, erre utal a nedvesedési peremszög-értékek emelkedése (III. táblázat). A tabletták szilárdságát a kötőanyag-koncentráció növekedésének szilárdító, és nedvesítőképességének gyengítő hatása közötti egyensúly határozta meg [K16-K19]. A kötőanyag-koncentráció növelése sűrűbb granulátum-mátrixot hoz létre, amely csökkenti a hatóanyag granulátumon, és tablettán belüli migrációját [K21-K23], ezáltal homogénebb hatóanyag-eloszlást eredményezett. A hatóanyag-eloszlás neminvazív gyártásközi- és a végtermék-ellenőrzésére a diffúz reflektancia spektroszkópia jól alkalmazható [K24].

3.2. A tárolási körülmények hatása a tabletták szilárdság-változására, valamint a PVP K25 kötőanyag szerkezetére

A különböző (25-75 %) relatív nedvességtartalmú közegben 1 napig, valamint 1 hónapig tárolt Kollidon 25 minták üvegátmeneti hőmérséklet-értékei, víztartalma, valamint a tablettaszilárdság értékek alapján megállapítható, hogy a közeg relatív nedvességtartalmának növelése a vizsgált polimer üvegátmeneti hőmérsékletét már 1 nap tárolási idő után is jelentős mértékben csökkentette (V. táblázat). A tároló közegből az amorf polimerbe abszorbeálódó víz, lágyítóként viselkedik. Minthogy a víz abszorpciója gyorsan végbemegy, a hosszabb idejű tárolás (1 hónap) sem okozott további szignifikáns változást a polimer üvegátmeneti hőmérsékletében. A közeg relatív nedvességtartalmának növelésével a vizsgált PVP K25 25 minták üvegátmeneti hőmérséklete folyamatosan csökkent. A legmagasabb nedvességtartalom mellett tárolt polimerek (75 % relatív nedvességtartalom) már szobahőmérsékleten is kaucsukrugalmasak, ez az oka a PVP K25 kötőanyagot tartalmazó tabletták mechanikai szilárdság-csökkenésének. Anomáliát mutatott ugyanakkor a 65 % relatív nedvességtartalmú közegben 4 hétig tárolt minta, mivel e minta esetében a tablettaszilárdság megnőtt az 1 napig tárolt mintához képest [K19, K25]. A várakozásnak megfelelően az abszorbeált víztartalom növekedésével a polimer duzzad, szabad térfogata nő (10. ábra). A 65 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták magasabb pozitron (pozitronium képződés nélkül annihilálódó) élettartam értékei eltérő szerkezetre utalnak, melyben a pozitronokat alacsonyabb elektronsűrűségű molekulakörnyezet veszi körül (11. ábra) [K12].



10. ábra – A különböző körülmények között tárolt PVP K25 minták szabadtérfogat értékei



11. ábra - A különböző körülmények között tárolt PVP K25 minták pozitron élettartam értékei

Relatív nedvesség (%)	Víztartalom (g/g%, n=4) ^a		Fizikai állapot Üvegszerű (Ü) Kaucsuk-rugalmas (G)	Tablettaszilárdság (MPa)	
	1 nap	4 hét		1 nap	4 hét
Eredeti csomagolású	4,1	4,1	Ü		
25	9,5	9,5	Ü	1,24±0,16	1,20±0,18
35	11,5	10,1	Ü	1,06±0,17	0,90±0,16
45	12,9	13,5	Ü	0,82±0,11	0,66±0,09
55	15,6	17,6	Ü	0,82±0,10	0,58±0,06
65	18,9	19,6	Ü + G	0,23±0,03	0,36±0,06
75	23,0	23,7	G	0,06±0,01	0,06±0,02

^aS.D. < 3 % valamennyi minta esetén

V. táblázat - A különböző PVP K25 minták víztartalom, valamint a különböző körülmények között tárolt, PVP K25 15 g/g%-os vizes oldatával granulált tabletták szilárdság értékei [K10, P1]

3.2.1. A tárolási körülmények hatása a tabletták szilárdság-változására, valamint a PVP K25 szabadterfogatára

A tároló közeg relatív nedvességtartalmának, valamint a tárolási időnek, mint független változóknak a hatását a teofillin hatóanyagú tabletták szilárdságára, valamint a tabletták kötőanyagaként alkalmazott PVP K25 szabadterfogatára a 2.6. fejezetben ismertetett faktorterv alapján jellemeztem. A VI. táblázat foglalja össze a kísérlettervhez független változóként választott relatív nedvességtartalom és tárolási idő (faktorok) különböző értékeit (szintek).

Kódolt szintek	x ₁ Relatív nedvességtartalom (%)	x ₂ Tárolási idő (nap)
-1	55	1
0	65	15
1	75	30

VI. táblázat – Faktoriális kísérletterv adatai, faktorok és szintjeik

Az alábbi másodfokú polinomok (31, 32), 95%-os konfidenciaszint mellett, jó korrelációval írják le a független változók (x_1 és x_2) hatását a PVP K25 kötőanyag-tartalmú tabletták 2.9. *fejezetben* ismertetett húzószilárdságára (y_1), valamint a PVP K25 szabadtérfogat értékeire (y_2).

$$y_1 = 0,283 - 0,348 x_1 - 0,061 x_2 + 0,115 x_1^2 + 0,035 x_2^2 + 0,083 x_1 x_2 \quad (31)$$

$$y_2 = 23,353 + 1,227 x_1 + 0,659 x_2 + 1,230 x_1^2 - 0,109 x_2^2 + 0,358 x_1 x_2 \quad (32)$$

A kísérletterv randomizált mátrixát szemlélteti az VI. *táblázat*.

A b_1 koeficiens negatív értéke ($b_1 = -0,348$) utal a relatív nedvességtartalom tablettá-szilárdságot csökkentő fő hatására, ami ugyanezen változó négyzetes tagjának pozitív értéke ($b_{11} = 0,115$) miatt nem domináns. A relatív nedvességtartalom kvadratikus koeficiensének pozitív értéke a vízabszorpció hatására létrejövő, tablettá-szilárdságot növelő szerkezetváltozást jelzi. A relatív nedvességtartalom és a tárolási idő ($b_2 = -0,061$) negatív koeficiens értéke az abszorbeált víz lágyító hatásával magyarázható. A lágyító hatás következtében a PVP K25 porminták üvegátalakulási hőmérséklete 75 % relatív nedvességtartalmú közegben szobahőmérsékletre csökkent (X. *táblázat*). A relatív nedvességtartalom negatív koeficiensének értéke mintegy ötször nagyobb a tárolási idő negatív koeficiens értékéhez viszonyítva, amely a tároló közegből történő gyors vízabszorpcióval magyarázható.

Az o-Ps élettartam adatok alapján megállapítható, hogy a tároló közeg növekvő nedvességtartalmával a PVP K25 minták szabadtérfogat-értékei jelentősen növekednek. A vízabszorpció és a szabadtérfogat-növelő folyamat sebessége a közeg relatív nedvességtartalmával változik. A szabadtérfogat értékek számítása a (25) egyenlet alapján történt. 65 % relatív nedvességtartalmú közegben a polimer a maximális üregméretét kb. 7 nap alatt éri el, míg 75 %-os relatív nedvességtartalmú közegben egy sokkal magasabb maximumot már 1 nap után elér (7. *ábra*). Ez a hatás fejeződik ki az illesztett polinom koeficienseinek értékeiben ($b_1 = 1,227$; $b_2 = 0,659$).

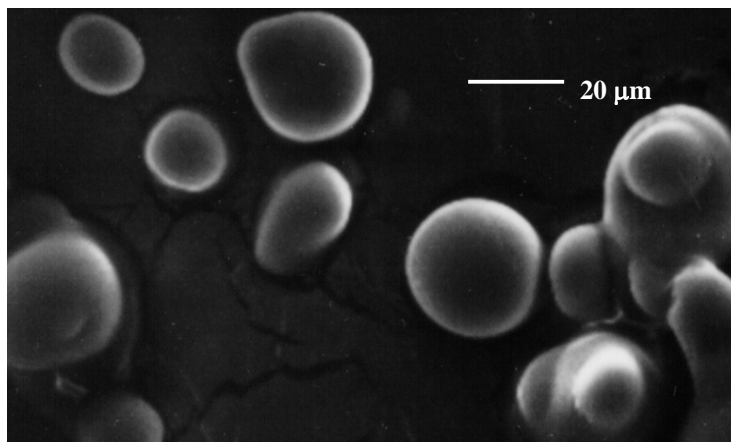
Mérések száma	Változók		Válasz paraméterek			
	x_1	x_2	$y_1 [\sigma \text{ (MPa)}]$		$y_2 [V \text{ (A}^3\text{)}]$	
			Mért	Számított	Mért	Számított
1	–	–	0,95	0,926	23,192	22,946
2	–	0	0,78	0,747	23,500	23,356
3	–	+	0,58	0,638	23,157	23,547
4	0	–	0,32	0,380	22,217	22,585
5	0	0	0,24	0,283	22,817	23,353
6	0	+	0,36	0,257	24,806	23,902
7	+	–	0,10	0,064	26,205	24,684
8	+	0	0,06	0,050	26,203	25,811
9	+	+	0,06	0,106	26,203	26,717

VII. táblázat – A 2-változós, 3-szintes, szimmetrikus faktoriális kísérletterv mátrixa

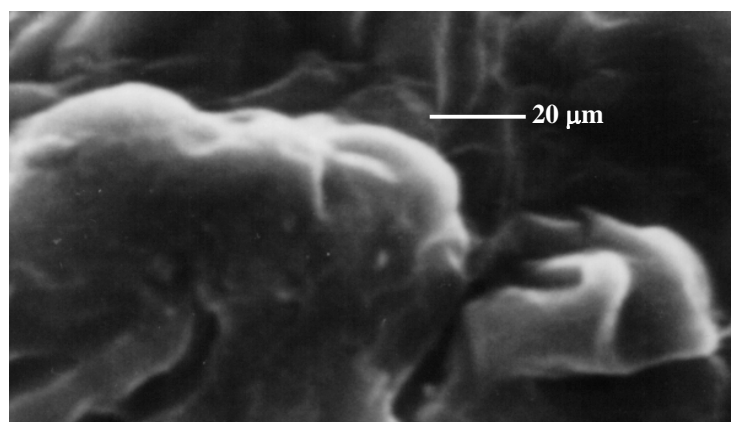
3.2.2. A Kollidon® 25 minták morfológiája

A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek jól szemléltetik, hogy az 55 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták, meglehetősen magas víztartalmuk ellenére még 4 hét tárolási idő után is megőrizték eredeti szerkezetüket, nem mutatják a duzzadás jeleit. Ugyanakkor ugyanezen körülmények között a víz lágyító hatása szignifikánsan csökkentette a polimer üvegátmeneti hőmérsékletét. A 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták a teljesen duzzadt polimert mutatják kaucsuk-rugalmas állapotában. A minták morfológiai különbsége evidens: míg az 55 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt polimer por szemcséi (12/a. ábra) jól elkülöníthetők még 4 hét tárolási idő után is, addig a 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták már 1 napos tárolási idő után szabad filmet képeznek. A 65 % relatív nedvességtartalmú közegben 4 hétig tárolt minták szerkezete (12/b. ábra) különbözik mind az üvegszerű (55 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt), mind pedig, a kaucsuk-rugalmas (75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt) mintákétól (12/c. ábra). A morfológiai vizsgálatok eredménye alapján arra következtettem, hogy egy meghatározott nedvesség-tartományban anomális szerkezetképzés jön létre a duzzadás következtében [K10-K12].

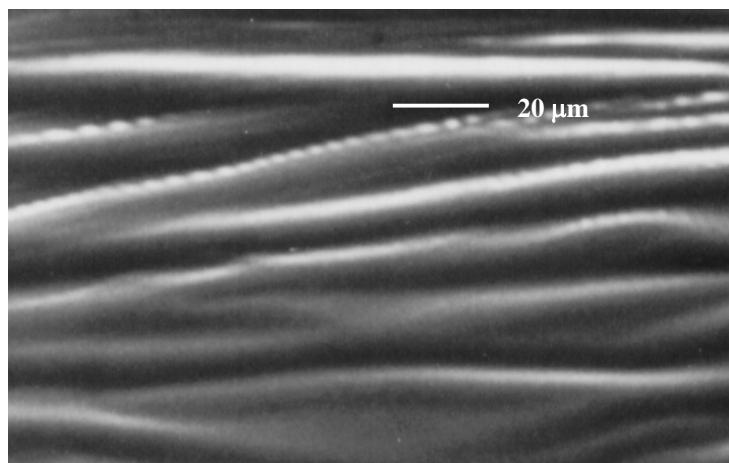
a



b



c



12. ábra - A különböző módon tárolt PVP K25 minták pásztázó elektronmikroszkópos felvételei, nagyítás: 1500x

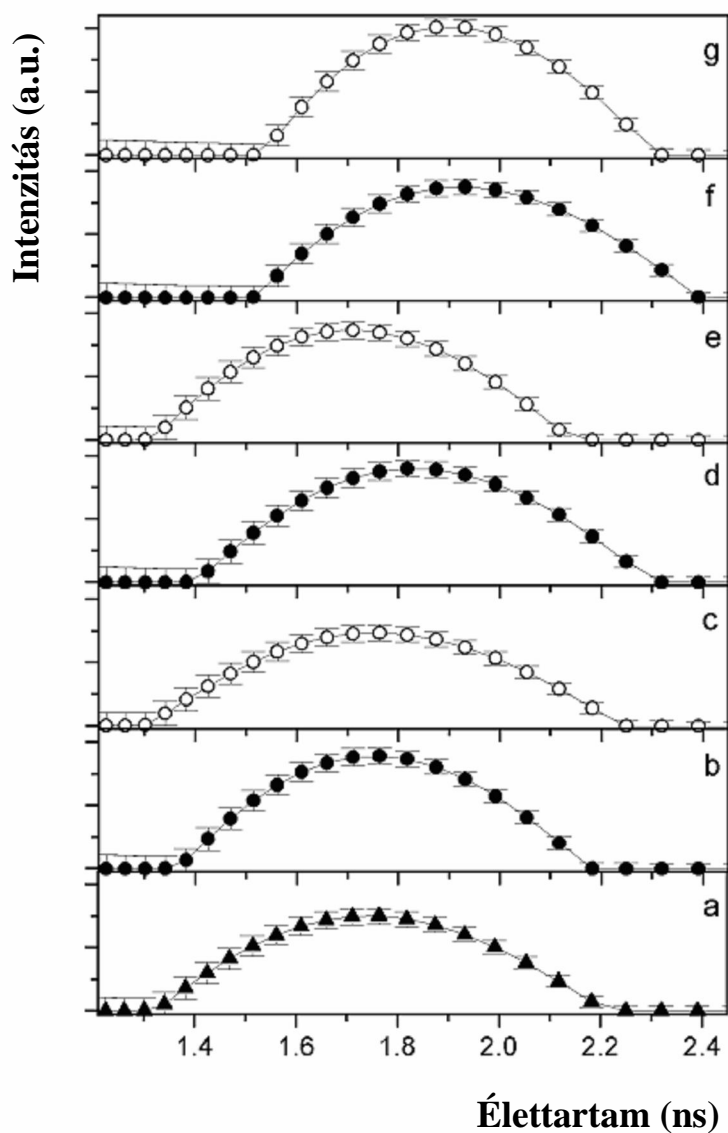
a: 55% relatív nedvességtartalom, 4 hét,

b: 65% relatív nedvességtartalom, 4 hét,

c: 75% relatív nedvességtartalom, 4 hét.

3.2.3. *o*-Ps élettartam eloszlások

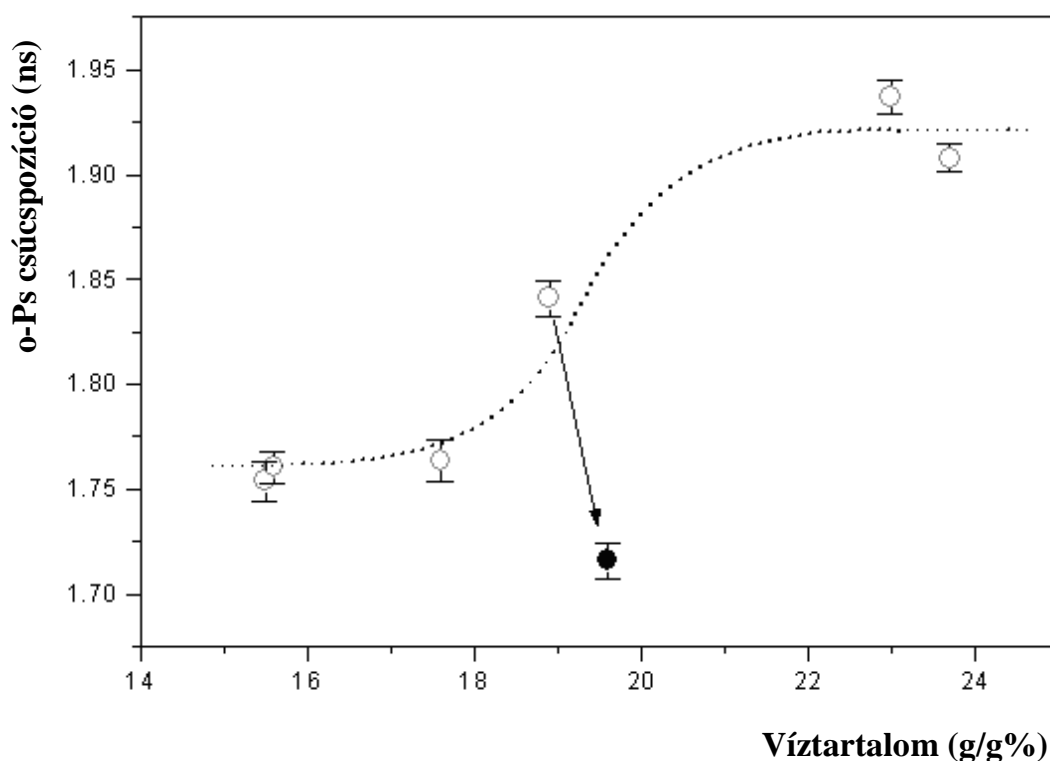
A különböző körülmények között tárolt Kollidon® 25 minták *o*-Ps élettartam-eloszlásainak csúcspozíciói szignifikáns eltérést mutatnak a víztartalom függvényében. A víztartalom növekedésével a csúcspozíció magasabb élettartam-értékek felé tolódik el (13. ábra), amely az üregméretek növekedését jelzi. Ez utóbbi a polimerekre jellemző, hiszen az üregméret növekedését a polimer duzzadása okozza. Ez alól a tendencia alól egyetlen kivétel a 65 % relatív nedvesség-tartalmú közegben 4 hétig tárolt minta. E minta csúcspozíciójának alacsonyabb élettartamok felé tolódása jelzi, hogy az öregedés hatására az átlagos szabad térfogat az adott körülmények között csökken. A csökkenés olyan mértékű, hogy ez a megfigyelhető legrövidebb élettartam, amely rövidebb, mint ami a mért legkisebb mennyiségű abszorbeált víztartalom mellett (55 % relatív nedvességtartalom, 1 nap tárolás) létrejött. Az öregedési folyamat hatása még tisztábban látható, ha a minták víztartalmának függvényében ábrázoljuk a csúcspozíciók értékeit. A kapott S-alakú görbe (14. ábra) jelzi a víz indukálta fázisátmenetet az üvegszerű állapotból a kaucsuk-rugalmasba. A 65 % relatív nedvességtartalmú közegben 4 hétig tárolt minta az átmeneti tartományban helyezkedik el, nagyobb szabad térfogatok helyett azonban kisebb üregeket tartalmaz. Ez az anomália is a duzzadás során létrejövő szerkezetképzésre utal.



13. ábra - A különböző nedvességtartalmú közegben tárolt minták o-Ps élettartam eloszlásai
a: eredeti csomagolású,
b: 55 % RH, 1 hét,
c: 55 % RH, 4 hét,
d: 65 % RH, 1 hét,
e: 65 % RH, 4 hét,
f: 75 % RH, 1 hét,
g: 75 % RH, 4 hét.

Víz- tartalom g/g %	Relatív nedvesség -tartalom (%)	Öregí- tési idő (hét)	o-Ps csúcspozíció (ns)	o-Ps szélesség (ns)	Terület (AUC)
15,6	55 (b)	1	$1,760 \pm 0,008$	$0,408 \pm 0,015$	$0,195 \pm 0,006$
17,6	55 (c)	4	$1,763 \pm 0,010$	$0,470 \pm 0,019$	$0,185 \pm 0,007$
18,9	65 (d)	1	$1,841 \pm 0,009$	$0,454 \pm 0,017$	$0,218 \pm 0,007$
19,6	65 (e)	4	$1,716 \pm 0,008$	$0,418 \pm 0,016$	$0,194 \pm 0,007$
23,0	75 (f)	1	$1,937 \pm 0,008$	$0,442 \pm 0,016$	$0,207 \pm 0,006$
23,7	75 (g)	4	$1,908 \pm 0,007$	$0,394 \pm 0,013$	$0,215 \pm 0,006$

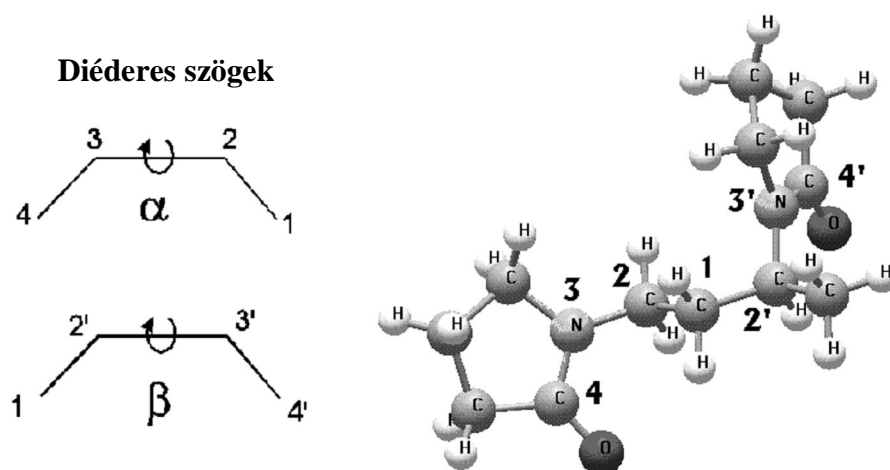
VIII. táblázat - A különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 minták élettartam eloszlásainak jellemző paraméterei



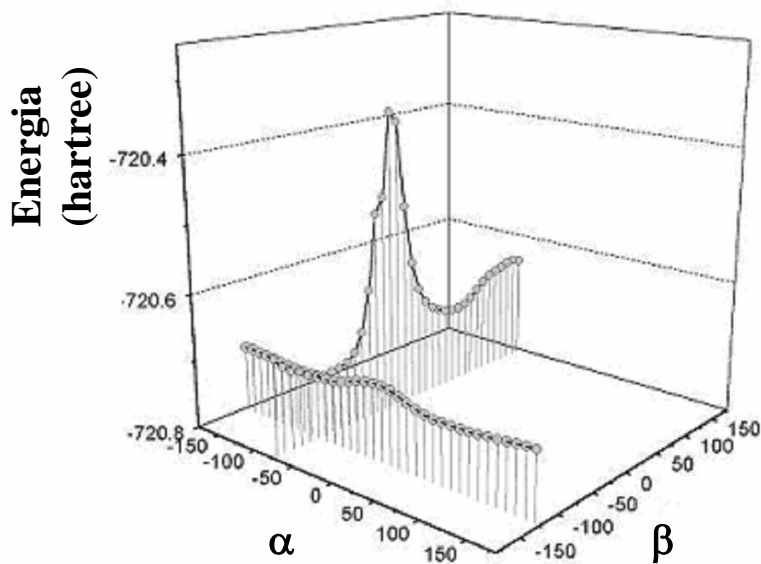
14. ábra - A minták csúcspozíciói a víztartalom függvényében
A teli kör jelzi a 65 % relatív nedvességtartalomnál 4 hétig tárolt anomális szerkezetű mintát.

3.2.4. *Ab initio* számítások

A hosszú polimerlánc helyett a számításokat dimer vinilpirrolidonnal (15-16. ábra) végeztük. Az eredmények jóllehet közelítések, de alkalmasak a PVP K25 anomális öregedésért felelős komplex szerkezetének meghatározására. Az abszorbeált vízmolekulák H-hidas szerkezetet képesek létrehozni bármelyik oxigén molekulával, és a két H-hidas izomer teljes energiája közel azonos (IX. táblázat). Az egyszerű komplexképzés — egy vízmolekula mindenegybes pirrolidon gyűrűn — nem magyarázza a PVP K25 anomális viselkedését. Korábbi eredmények azt mutatják, hogy bizonyos körülmények között a két szomszédos pirrolidon gyűrű egy vízmolekulán keresztül össze tud kapcsolódni. Az így létrejövő "hídszerű" szerkezet (17/a. ábra) határozottan megváltoztatja a polimer lánc rigiditását, amely a tapasztalt kísérleti eredmények magyarázataként felmerül. Az ilyen intramolekuláris komplex teljes energiája azonban nem kisebb az egyszerű komplexekénél, ezért képződése nem jár energianyereséggel, tehát nem tekinthetjük a tapasztalt anomália magyarázatának. A magyarázatként megmaradó legvalószínűbb lehetőség, hogy a vízmolekulák H-hidas "keresztkötéseket" hoznak létre az elkülönült poli(vinilpirrolidon) láncok között (17/b. ábra). Az ilyen komplexképzéssel járó energianyereség elegendő ahhoz, hogy egy meghatározott vízkoncentrációnál "keresztkötések" jöjjenek létre. Mivel ez a folyamat a szomszédos polimer láncok bizonyos helyzetét igényli, így egy adott vízkoncentráció alatt elkülönült H-hidak jönnek létre, míg felesleges víz jelenlétében a polimer láncok eltávolodnak egymástól, és a "keresztkötés" megszűnik. Jóllehet az ilyen "keresztkötések" gyengébbek, mint a valódiak, mégis megmagyarázhatják a tablettaszilárdság növekedését, mert a polimer-víz komplex hálószerű szerkezetet hoz létre, amely több kötési pont kialakítására képes a tablettán belül [K10, K11, K20, P5].



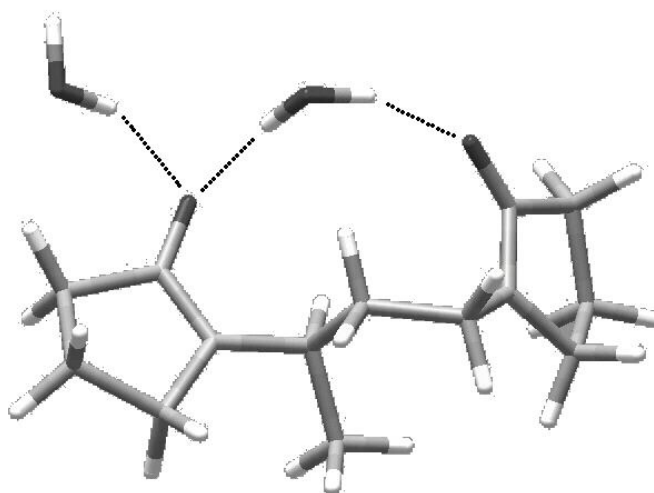
15. ábra – A dimer vinilpirrolidon transz izomerjének optimális geometriája
A geometria meghatározása: 3-21G* bázissal, Hartree-Fock módszer alkalmazásával



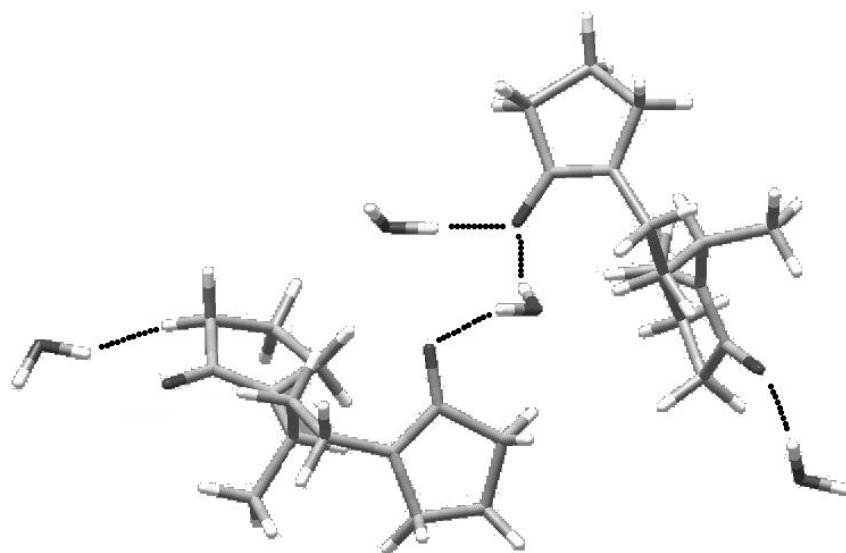
16. ábra – A dimer vinilpirrolidon molekula transz izomerjének teljes energiája a pirrolidon gyűrűk különböző helyzeteinél.
Az élesen kiugró energiacsúcs a kedvezőtlen konfiguráció következtében alakul ki, ahol a két H atom túl közel kerül egymáshoz.

A 15. ábra szemlélteti a különböző α és β szögeket.

a



b



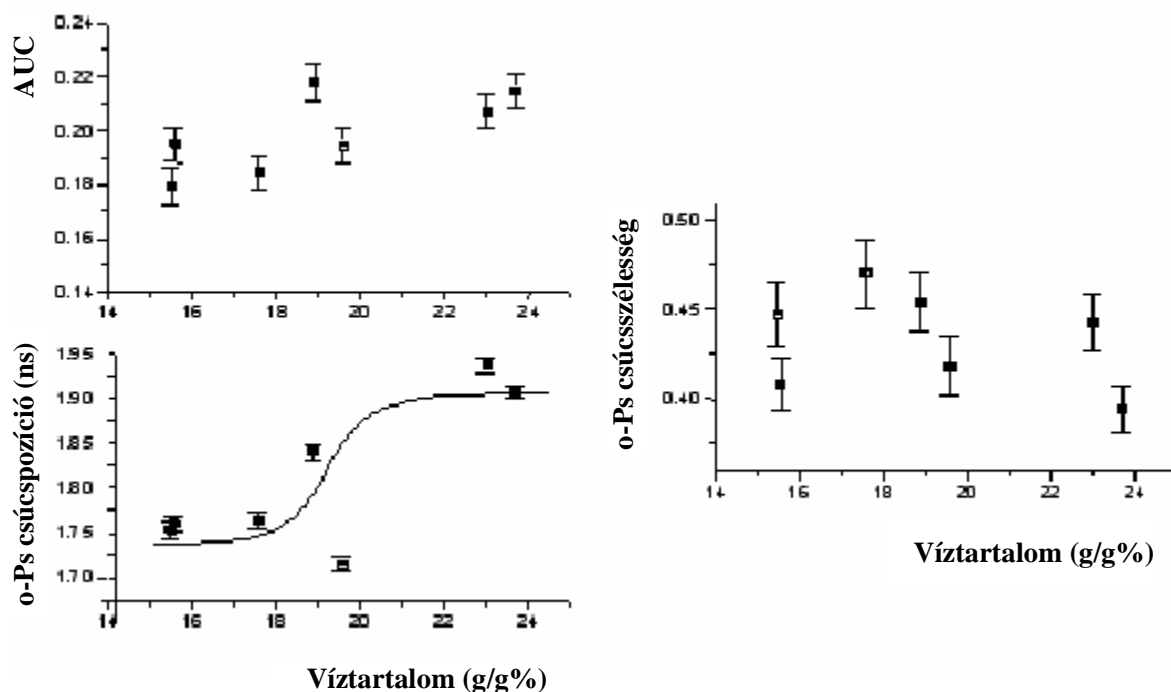
17. ábra - A két H-hidas dimer optimális geometriája
a: a nagy energiaigény miatt a komplex kialakulása kedvezőtlen
b: 65 % relatív nedvességtartalomnál kialakuló kedvező szerkezetű komplex

Molekula/komplex	Energia (hartree)	Összehasonlítható energia ^a (hartree) ^b	Megjegyzés
<i>cisz</i> -izomer	-720,707		
<i>transz</i> -izomer	-720,710		
egyszerű <i>cisz</i> -komplex	-871,924	-1743,848	egy vízmolekula minden oxigénen
egyszerű <i>transz</i> -komplex	-871,923	-1743,846	
intramolekuláris híd	-871,921	-1743,843	17/a ábra
intermolekuláris keresztkötés	-	-1743,861	17/b ábra

IX. táblázat - A dimer vinilpirrolidon izomerek és a vízmolekulákkal képzett komplexeik teljes energia értékei [K10]

a: A komplexek teljes energiájának összehasonlításához az egyszerű és a H-hidas komplexből kettőt számoltunk, míg a keresztkötéses komplexből egyet

b: 1 hartree \approx 2623 kJ/mol



18. ábra – A különböző víztartalmú PVP K25 minták o-Ps élettartam eloszlásainak jellemző paraméterei

3.2.5. A relaxációs entalpia és a szabadterfogat változásának összehasonlítása PVP K25 szabad filmek anomális üvegátalakulása során

Az o-Ps élettartam-eloszlás görbék jellemző paraméterei közül csak a csúcspozíció értékek mutatnak szignifikáns eltérést a minták víztartalmának függvényében (18. ábra). A 65 %-os relatív nedvességtartalmú közegben 25 °C-on 4 hétig tárolt minták (19,6 g/g% víztartalom) anomális átmenetet mutatnak, így az o-Ps élettartam-eloszlás csúcspozíció értékeit a minták víztartalmának függvényében leíró szigmoid görbe (14. ábra) két részre osztható. Az első rész az üvegszerű állapotot, míg a második a kaucsuk-rugalmas állapotot jellemzi. Mindkét görbeszakasz jól jellemezhető a következő harmadfokú polinommal:

$$p/\Delta H = b + c(c_w - a) - d(c_w - a)^3, \quad (33)$$

ahol a, b, c, d az egyenlet állandói. A (33) egyenlet jó korreláció mellett írja le a PVP K25 polimer por víztartalmának (c_w) hatását az o-Ps élettartam-eloszlás csúcspozícióinak nagyságára (p), valamint az üvegátalakulás hőmérsékletén felszabadult entalpia értékeire (ΔH) ($r^2_{\Delta H} = 0.9997$; $r^2_p = 0.9638$). Ha $c_w = a$, akkor $p/\Delta H = b$, és a, az átalakuláshoz szükséges víztartalom.

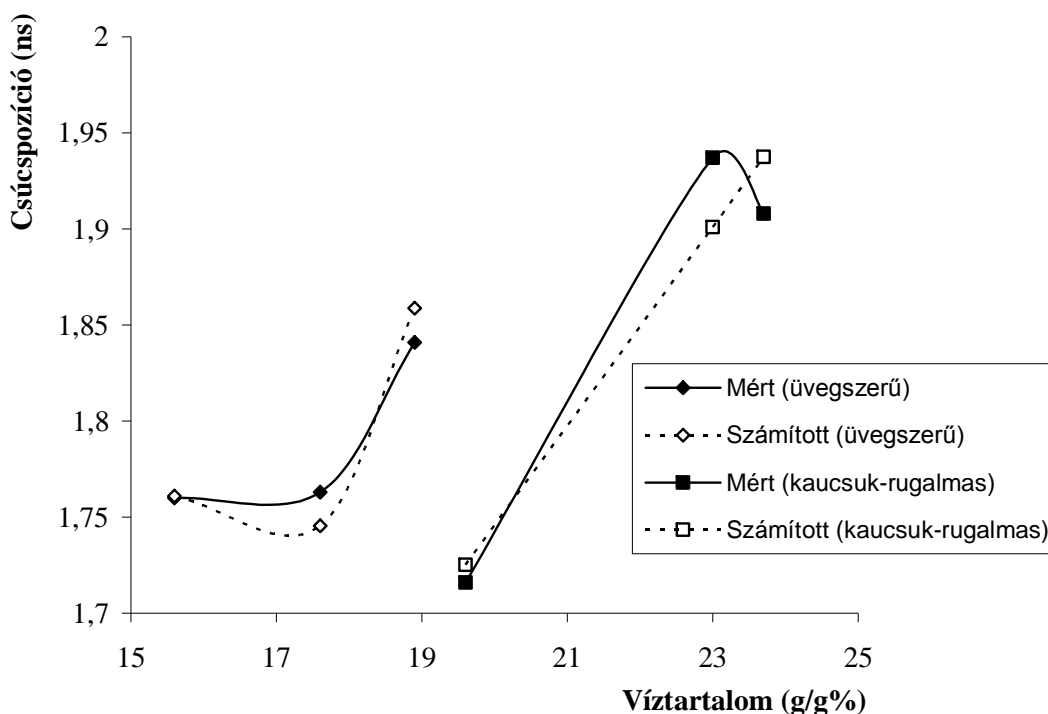
A 2.14. fejezetben ismertetett *ab initio* számítások alátámasztják, hogy az anomális üvegátalakulás során a vízmolekulák H-hidas "keresztköteket" hoznak létre az elkülönült poli(vinilpirrolidon) láncok között. A vízmolekulákban a protonok közötti távolság 0,150 nm, míg a szomszédos PVP-lánc karbonil csoportjainak oxigénjei között a távolság a polimer üvegszerű állapotában 0,417 nm. Szilárd fázisban csak a hidratált PVP-ben, az üvegátalakulás hőmérséklete felett, vagy folyékony fázisban, PVP oldatban tudnak a pirrolidon gyűrűk olyan közel kerülni egymáshoz, hogy a vízmolekulák mindkét protonküldő vegyértéke képes legyen H-hidas kapcsolat létesítésére a szomszédos PVP-lánc ismétlődő pirrolidon egységeivel [118]. Lebedeva és mtsai [119] megállapították, hogy a PVP láncok közötti intermolekuláris H-híd képzés csak a polimer magas hidratációs fokánál lehetséges.

A keresztkötés kialakulása csökkent a polimer mozgékonyágát, ezáltal az üvegátalakulási hőmérsékleten mért entalpia-felszabadulás is csökken. A víztartalom

további növekedése a polimer láncok egymástól való eltávolodását eredményezi, így a "keresztkötés" megszűnik, a polimer mozgékonyága nő. Erre a folyamatra utal a polimer magasabb víztartalmánál az üvegátalakulás hőmérsékletén felszabaduló entalpia növekedése.

A X. táblázat összefoglalja a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 minták jellemző paramétereit.

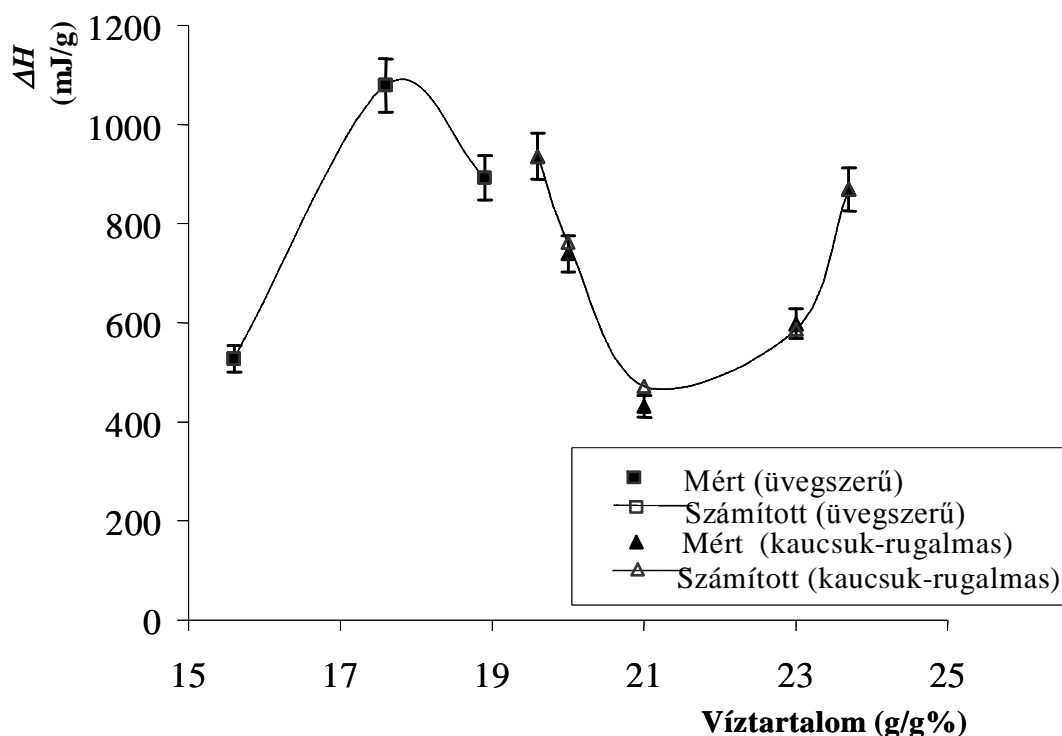
Heymans and Dequenne [120] vizsgálatai szerint a szerkezeti átrendeződés gyorsabb, mint az azt jelző entalpia-relaxáció, különösen T_g-15 °C hőmérsékleten. Ez azt eredményezi, hogy egy ideig un. *steady state* állapot figyelhető meg. A polimer relatív nedvességtartalmának függvényében mért szabadterfogat-értékeket (19. ábra) a relaxációs entalpia értékeivel (20. ábra) összehasonlítva, hasonló következtetés vonható le. A relatív nedvességtartalom függvényében mért relaxációs entalpia-változás arra utal, hogy létezik egy hidratációs tartomány ($0,195 < w_{PVP} < 0,23$), ahol a polimer-láncok között a H-hidas keresztkötések kialakulása kedvezményezett (17. ábra) [K26].



19. ábra – Az o-Ps élettartam-eloszlások csúcspozícióinak mért és számított (25) értékei a PVP K25 minták víztartalmának függvényében

Víztartalom (% w/w; n=4, S.D.<0,03%)	Relatív nedvesség- tartalom (%)	Öregítési idő (hét)	T _g (°C; n=9; ±S.D.)	o-Ps csúcspozíció (ns, n=6; ±S.D.)	Entalpia- felszabadulás (mJ/g, n=9; ±S.D.)
4,1	Eredeti csomagolású	-	164,8 ± 8,2	1,495 ± 0,010	121 ± 6
15,6	55	1	56,6 ± 2,9	1,760 ± 0,008	528 ± 25
17,6	55	4	52,6 ± 2,3	1,763 ± 0,010	1079 ± 52
18,9	65	1	41,8 ± 2,1	1,841 ± 0,009	892 ± 43
19,6	65	4	39,1 ± 1,9	1,716 ± 0,008	936 ± 46
23,0	75	1	21,0 ± 2,1	1,937 ± 0,008	588 ± 29
23,7	75	4	17,0 ± 1,8	1,908 ± 0,007	869 ± 42

X. táblázat - A különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 minták jellemző paraméterei [K10-K12, P3]



20. ábra – A PVP K25 üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia mért és számított (25) értékei a minták víztartalmának függvényében

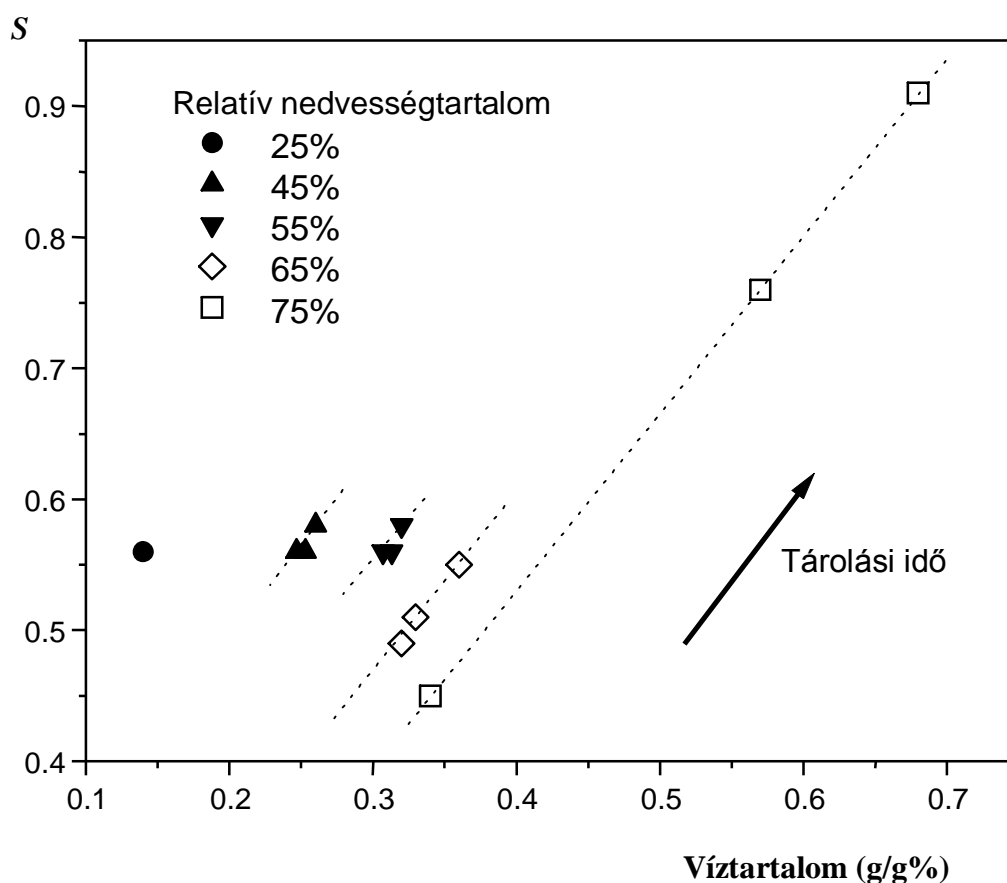
3.2.6. A PVP K25 szabad filmek vízdoldhatósági együtthatóinak változása a tárolás során

Általában a vízdoldhatósági együttható úgy definiálható, mint a polimer vízkoncentrációjának (c_w) és a közeg relatív nedvességtartalmának hányadosa ($S = c_w/\text{relatív nedvességtartalom}$), amely alacsony nedvességtartalmú közegben tárolt mintáknál közel azonos. Jóllehet e minták víztartalma 0,14 % és 0,32 % között változik, a vízdoldhatósági együttható 0,56 körüli érték marad. Csak egy nagyon kis emelkedés figyelhető meg a 45 % és 55 % relatív nedvességtartalmú közegben 30 napig tárolt mintáknál. A 65 %, vagy annál magasabb relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 minták esetén ez az általános tendencia megtörik (21. ábra). A vízdoldhatósági együtthatók értékét nemcsak a minták aktuális víztartalma, hanem a tárolási történet is meghatározza. 1 napos tárolási idő után a vízdoldhatósági együttható jelentősen csökkent, majd később növekedett. 30 napos tárolás után, mind a minták víztartalma, mind az oldhatósági együtthatója jelentősen megnőtt. Ez a növekedés a legszembetűnőbb, ha a mintákat a tárolási körülmények szerint válogatjuk szét (21. ábra szaggatott vonal). A 21. ábra alapján megállapítható, hogy 65 % relatív nedvességtartalom felett a PVP szerkezete nagyon gyorsan módosul, és a szerkezeti változást a polimer feletti víz relatív gőznyomása határozza meg. Hosszabb tárolási időtartam alatt az újonnan képződött szerkezet további vizet abszorbeál, és az így kialakuló szerkezet meghatározza a polimer tulajdonságait (pl. oldhatósági együttható, porozitás, elaszticitás). A kapott eredmények jó összhangban vannak korábbi vizsgálatok eredményeivel [121, 122], azaz a PVP üvegszerű/kaucsuk-rugalmas átalakulása a polimer porozitás-csökkenésével jár. Ez a változás a PVP kezdeti oldódási sebességét lecsökkentette. A XI. táblázat foglalja össze a különböző minták tárolási körülményeit, valamint az azokhoz tartozó mért víztartalom-értékeket és az oldhatósági együtthatókat. A polimer oldatok *Flory-Huggins elmélete* szerint, ha a keveredési folyamat hajtóereje az entrópia gradiens (nem poláris oldószer), akkor az oldhatósági együttható növekszik a vízkoncentráció növekedésével. Az oldószer és a polimer közötti endoterm interakció esetén ($\chi > 0$), az oldhatósági együttható lecsökken. A PVP K25 esetén ez az elmélet csak abban az esetben alkalmazható, ha a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt mintákat különállóként kezeljük. A vízdoldhatósági

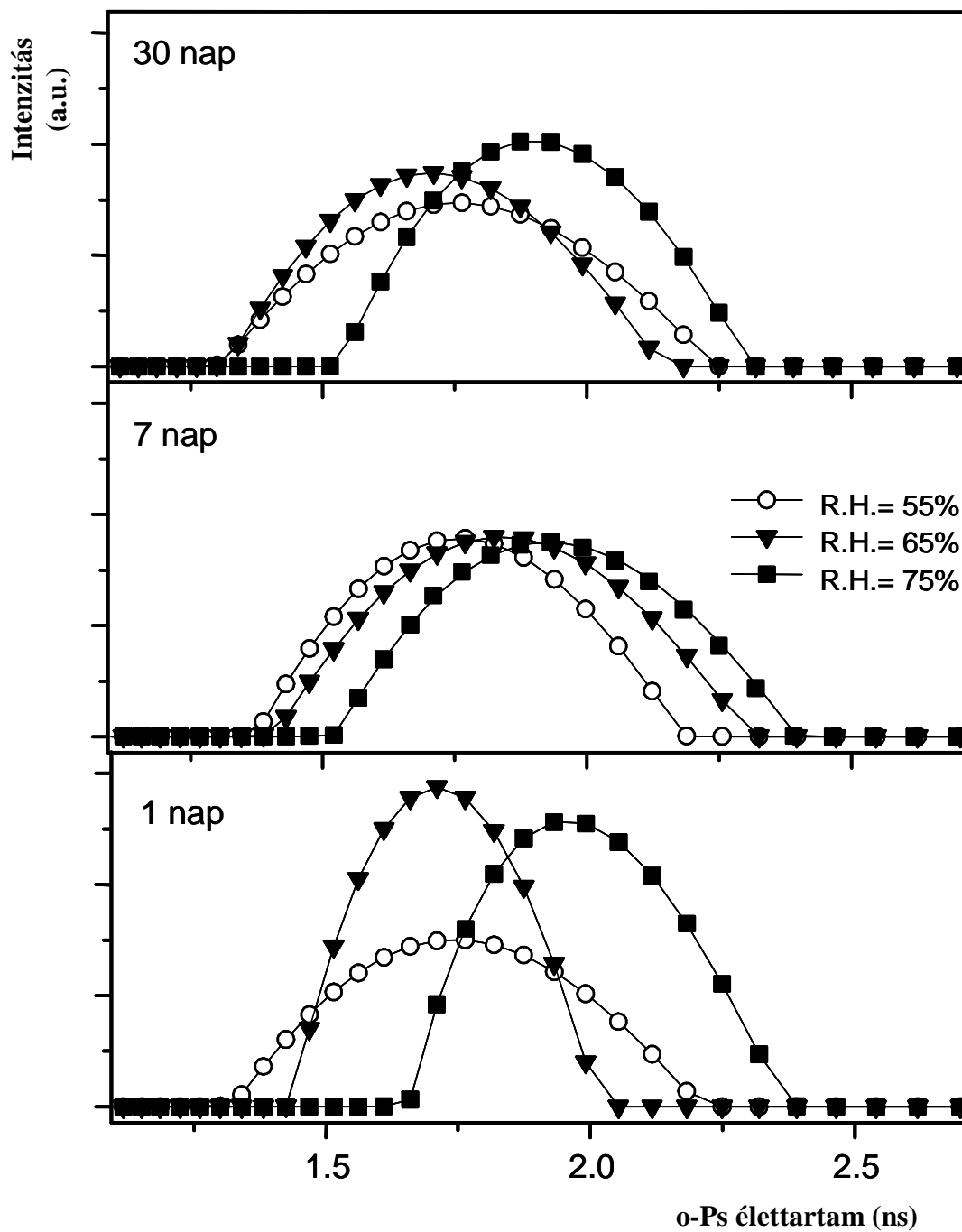
együttható, a közeg relatív nedvességtartalmának növekedésével az általános tendencia szerint csökken, meglehetősen magas vízkoncentráció értékig. Az S oldhatósági együttható változása a vízmolekulák, és polimer között végbemenő endoterm interakciót jelzi, valamint a keveredés entalpiájának csökkenését. Még a 75 % relatív nedvességtartalmú közegben, 1 napig tárolt minta is követi ezt a tendenciát. Az oldhatósági együttható, még ennél a magas relatív nedvességtartalomnál is, csak 1 hét tárolási idő után kezd növekedni a polimer konfigurációs entrópiájának növekedése miatt. Másrészt pedig, az egyes különálló minták a *Flory-Huggins elméletet* teljesen kielégítik, bár a vízfelvétel alacsony nedvességtartalomnál szinte elhanyagolható (21. ábra). Ebből arra következtethetünk, hogy a vízmolekulák, és a polimer közötti keveredési folyamat két különböző mechanizmus szerint játszódik le. A folyamat első lépésének hajtóereje, az entalpia gradiens, míg később valamennyi relatív nedvességtartalomnál az entrópia gradiens válik dominánssá. Az entalpiaváltozás hajtóereje a víz és a vinilpirrolidon oxigénje között létrejövő specifikus interakció. Ez a specifikus interakció a legnyilvánvalóbban a PVP anomális viselkedésében manifesztálódik 65 % relatív nedvességtartalomnál. Következésképpen a szorpciós folyamat két mechanizmussal magyarázható: (a) a vízmolekulák abszorpciója a polimer hidrofil csoportjain és (b) a víz beoldódása a polimer mátrixba. A két folyamat közötti átmenet helyének pontos meghatározása a PVP-t tartalmazó gyógyszerformák stabilitása szempontjából gyakorlati jelentőségű. Továbbá az átmenetet jellemző szabadtérfogató változások ismerete a gyógyszerformák tervezését segítheti [K27].

Relatív nedvességtartalom (%)	c_w (g/g%)* 1 nap	S 1 nap	c_w (g/g%)* 1 hét	S 1 hét	c_w (g/g%)* 4 hét	S 4 hét
0,25	0,16	0,64	0,16	0,64	0,14	0,56
0,45	0,26	0,58	0,25	0,56	0,26	0,58
0,55	0,31	0,56	0,31	0,56	0,32	0,58
0,65	0,33	0,51	0,32	0,49	0,36	0,55
0,75	0,34	0,45	0,57	0,76	0,68	0,91

XI. táblázat - A különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 szabad filmminták vízdíhatósági együtthatói
*(n=4, S.D.<0,03 %)



21. ábra - A PVP K25 szabad filmek vízdíhatósági együtthatójának változása a minták víztartalma, a tárolási idő, valamint a közeg relatív nedvességtartalmának függvényében. Az üres szimbólumok azokat a mintákat jelölik, amelyekben az üvegszerű/kaucsukrugalmas átalakulás végbemegy



22. ábra – A tárolási körülmények hatása az o-Ps élettartam-eloszlás értékekre. Az élettartam-eloszlás és a szabad térfogat-eloszlás közötti összefüggés a (25) egyenlettel jellemezhető.

3.2.7. Az o-Ps élettartam-eloszlás változása az abszorpció-oldódás átmenet során

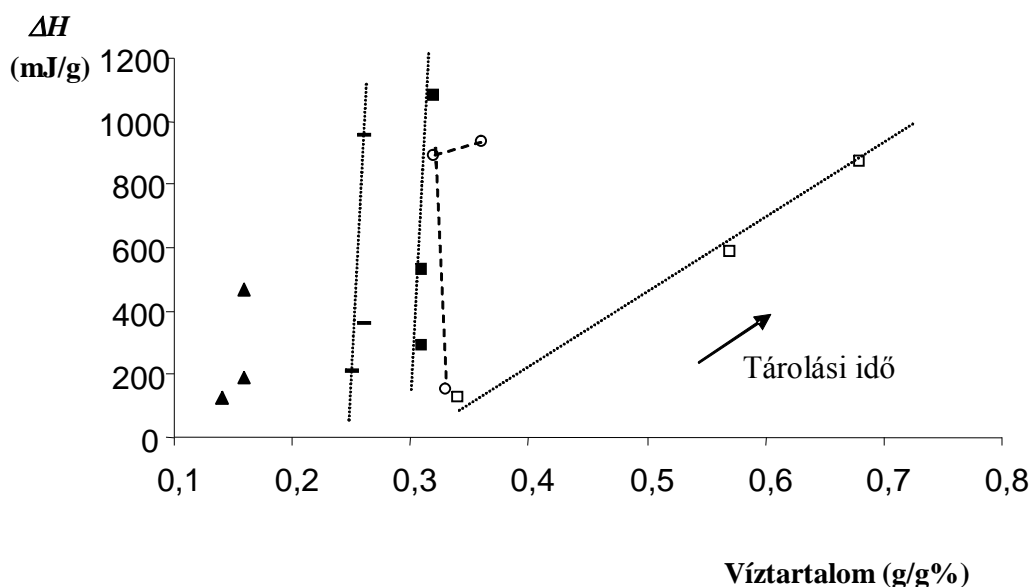
A o-Ps élettartam-eloszlás görbék vizsgálata (22. ábra) láthatóvá teszi a PVP szabadtérfogat változásait, amelyet a polimer vízfelvétel hatására létrejött szerkezet-változása okoz. Alacsony relatív nedvességtartalmú közegben tárolt (R.H.=55 %) minták szabadtérfogata nem mutat lényeges változást. Az o-Ps élettartam-eloszlás széles és szinte változatlan a teljes tárolási periódus alatt. A polimer által abszorbeált néhány vízmolekula nem képes a polimer kiindulási szerkezetét módosítani. A PVP üvegszerű állapotban marad.

Másrészt pedig, a 65 % és 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták duzzadása kétlépcsős folyamat szerint megy végbe. A minták élettartam-eloszlásai jelentős változást mutatnak már egy nap tárolási idő után is. A víztartalom növekedésével az eloszlás-görbék keskenyednek és hosszabb élettartamok felé tolódnak el. Az o-Ps élettartam és a szabadtérfogat között fennálló szoros kapcsolat (25) alapján megállapítható, hogy a keveredés (vagy duzzadás) első exoterm lépése keskenyebb élettartam-eloszlást eredményez. Ez összhangban van a korábbi számítások (14, 17 ábrák, IX., X. táblázatok) eredményeivel. Ahogy a PVP láncok a vízmolekulákkal hálót alkotnak, a szerkezet rendezettebbé válik, a szabadtérfogat-üregek egységesednek, mert a vízmolekulák H-hídjai a polimer-láncok közötti távolságot rögzítik. A molekulák újrendeződéséhez szükséges entalpiát a képződő H-hidak kötési energiája biztosítja. A PVP 65 % és 75 % relatív nedvességtartalmú közegben történő hosszabb időtartamú tárolása eltérő szerkezethez vezet. 65 % relatív nedvesség-tartalomnál a vízfelvétel entrópiája nem elegendő a H-hidak kötési energiájának legyőzéséhez, így egy intermedier szerkezet alakul ki, a szabadtérfogat-üregek méreteloszlása szélesedik, de nem tolódik el a nagyobb üregek felé (22. ábra). A megmaradó keresztkötések, amelyet a H-hidakkal kötött vízmolekulák hoznak létre, a polimer nagy részébe meggátolják a vízbeáramlást. Bár 30 napos tárolási idő után az o-Ps élettartam-eloszlások szélesedése arra utal, hogy a „keresztkötések” jelentős részét a feleslegben jelenlevő vízmolekulák felbontják. Ez összhangban van az oldhatósági együtthatók változásával.

Másrészt pedig, a vízmolekulák nagy feleslege nagyobb üregmérethez, és több abszorbeált vízhez vezet 75 % relatív nedvességtartalomnál. Az 1 nap tárolás után

mért élettartam-eloszlások arra utalnak, hogy a duzzadás mindkét lépése gyors. Az élettartam- (üregméret) eloszlás keskeny, de hosszabb élettartamok (nagyobb üregek) felé tolódik, amely jelentős mennyiségű vízabszorpciót jelez. A víztartalom további növekedése az eloszlás-csúcsok szélesedéséhez vezet, amely a keresztkötések felbomlására, és egy rendezetlenebb szerkezet kialakulására utal. A 75 % relatív nedvességtartalomnál megfigyelt viselkedés a poláris polimerek vízben történő duzzadására jellemző [123]. Az o-Ps élettartam-eloszlásokból megállapítható, hogy a PVP vízzel történő „keveredésének” (duzzadásának) exoterm kezdőlépése egy rendezettebb szerkezethez vezet, mint a kiindulási száraz üvegszerű állapot. A szabadtérfogat-üregek egyenletesebb méret-eloszlásúak, mint a száraz polimerben. A üregméret-eloszlás szélesedik, ha a vízfelesleg hajtóereje elegendő az új szerkezet felbontásához, és az exoterm abszorpciós folyamat egy entrópia-vezérelt oldódási folyamatba megy át. A szabadtérfogat-üregek méret-eloszlásának kiszélesedése előnyös a PVP oldódásához.

3.2.8. A PVP K25 szabad filmek üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia változása az abszorpció-oldódás átmenet során



23. ábra - A PVP K25 szabad filmek üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia változása a minták víztartalma, a tárolási idő, valamint a közeg relatív nedvességtartalmának függvényében. Az üres szimbólumok azokat a mintákat jelölik, amelyekben az üvegszerű/kaucsukrugalmas átalakulás végbemegy.

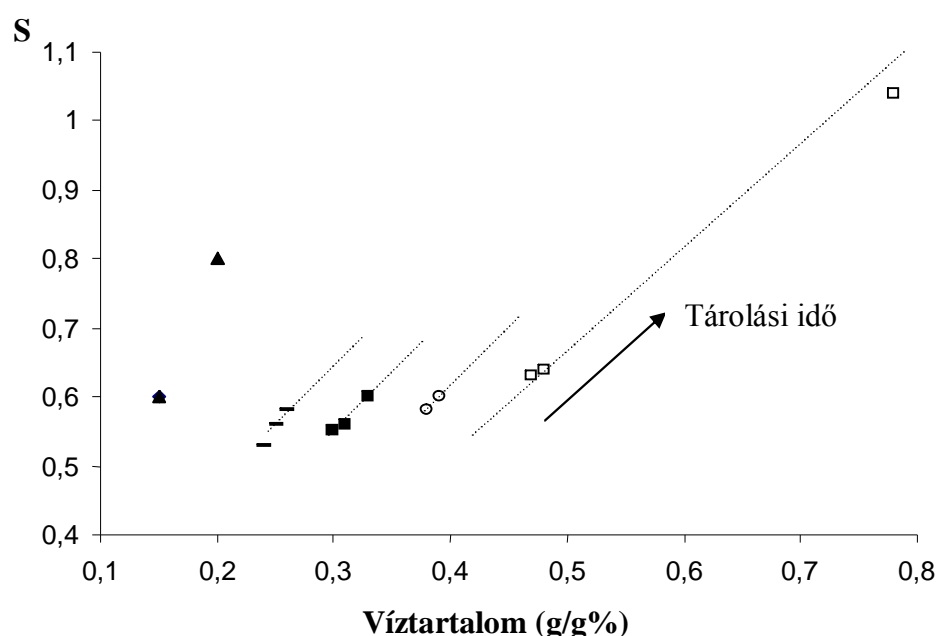
Relatív nedvességtartalom: ▲=25%; —=45%; ■=55%; ○=65%; □=75%

Egy nap tárolási idő után nem volt megfigyelhető lényeges különbség a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták üvegátalakulási hőmérsékletén relaxált entalpia értékeiben. 25 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt mintáknál a tárolási idő növekedésével a felszabadult entalpia csökken, mivel az alacsony gőznyomás csökkenti a polimer molekula-mobilitását. 1 hét tárolási idő után a 45-75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták üvegátalakulási hőmérsékletén relaxált entalpia-értékek növekedtek. Ez a jelenség magyarázható azzal, hogy a környezetből abszorbeált víz a PVP-t lágyítja, így a polimer molekula-mobilitását növeli. További 3 hetes tárolás hatására a 45 %, 55 % és 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt minták esetén a polimer üvegátalakulási

hőmérsékletén felszabadult entalpia tovább növekedett (23. ábra). A 65 % és 75 % relatív nedvességtartalom mellett tárolt minták kétlépcsős duzzadási mechanizmust mutatnak. Ezekben a mintákban 1 hét tárolás után az üvegátalakulás hőmérsékletén felszabadult entalpia jelentősen megnőtt. A duzzadás első exoterm lépése megnöveli a polimer mobilitását. A PVP további tárolása (plusz 3 hét) során eltérő szerkezet jön létre a 65 % és a 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt mintáknál. Ahogy a PVP hálószerű szerkezetet hoz létre a vízmolekulákkal (17. ábra) 65 % relatív nedvességtartalmú közegben történő tárolás során, a kialakuló szerkezet rendezettebbé válik, és a H-híd rögzíti a polimer-láncok közötti távolságot. A keletkező intermedier kevésbé mozgékony, az üvegátalakulási hőmérsékleten felszabaduló energia nem növekszik tovább. A vízmolekulák H-jeivel kialakított keresztkötések gátolják a polimerbe történő vízbeáramlást. Másrészt pedig, a vízfelesleg nagyobb szabadtérfogat-üregeket hoz létre (22. ábra), és 75 % relatív nedvességtartalomnál több abszorbeált vizet eredményez. A nagyobb mennyiségű víz felszakítja a keresztkötéseket, és az így létrejövő szerkezet kevésbé rendezett, következésképpen a polimer üvegátalakulási hőmérsékletén felszabaduló entalpia növekszik. Az entalpia-értékekből is megállapítható, hogy a PVP víz hatására történő duzzadásának exoterm kezdőlépése egy rendezettebb szerkezethez vezet, mint a kiindulási száraz üvegszerű állapot, amint azt az üvegátalakulási hőmérsékleten mért entalpia-értékek csökkenése jelzi. A vízfelesleg hajtóereje elegendő az új szerkezet felbontásához, és az exoterm abszorpciós folyamat egy entrópia-vezérelt oldódási folyamatba megy át, a PVP molekula-mobilitása megnő, amely együtt jár az üvegátalakulási hőmérsékleten felszabadult entalpia növekedésével.

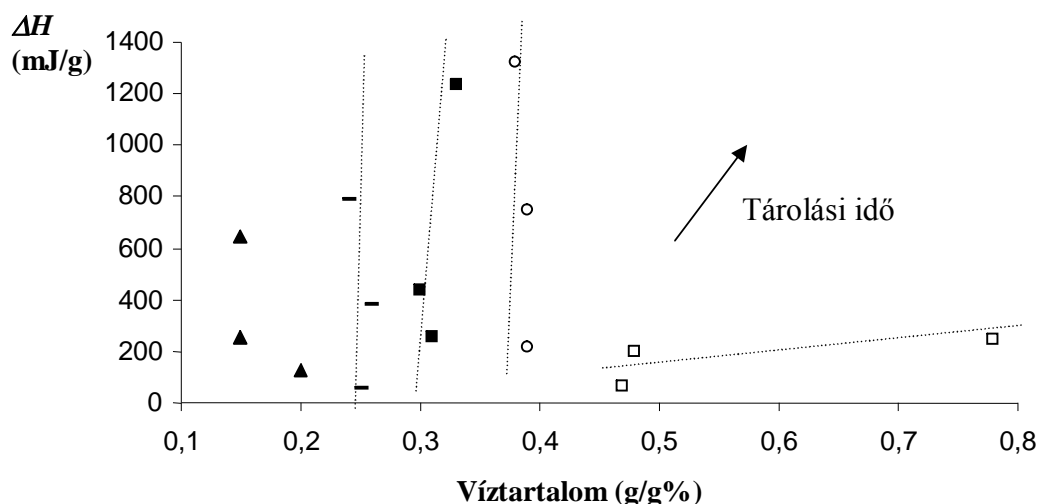
3.2.9. Poloxamer tartalmú PVP K25 szabad filmek vízdoldhatósági együtthatóinak és az üvegátalakulási hőmérsékleten mért relaxációs entalpia értékeinek változása a tárolási körülmények függvényében

Poloxamer jelenlétében a PVP K25 szabad filmek vízdoldhatósági együtthatójának változása hasonló tendenciát mutatott, mint a tiszta PVP K25-é, kivéve a 75 %-os relatív nedvességtartalmú közegben tárolt szabad filmet, amely a poloxamer hidrofíli (poli(oxietilén) egységei miatt több vizet tud abszorbeálni (24. ábra).



24. ábra - Poloxamer tartalmú PVP K25 szabad filmek vízdoldhatósági együtthatójának változása a minták víztartalma, a tárolási idő, valamint a közeg relatív nedvességtartalmának függvényében. Az üres szimbólumok azokat a mintákat jelölik, amelyekben az üvegszerű/kaucsukrugalmas átalakulás végbemegy.

Relatív nedvességtartalom: ▲=25%; ■=45%; ■=55%; ○=65%; □=75%



25. ábra - Poloxamer tartalmú PVP K25 szabad filmek üvegátalakulási hőmérsékletén felszabadult entalpia változása a minták víztartalma, a tárolási idő, valamint a közeg relatív nedvességtartalmának függvényében.
Az üres szimbólumok azokat a mintákat jelölik, amelyekben az üvegszerű/kaucsukrugalmas átalakulás végbemegy.

Relatív nedvességtartalom: ▲=25%; —=45%; ■=55%; ○=65%; □=75%

Poloxamer jelenlétében a PVP 30 napos tárolása 65 % relatív nedvességtartalom mellett tovább növelte a PVP molekula-mobilitását. Ennek oka lehet, hogy a poloxamer megakadályozza a H-hidakkal történő keresztkötéses PVP láncok kialakulását, így a polimer-szerkezet mozgékonyabb marad, mint a blokk-polimert nem tartalmazó mintáké. 75 % relatív nedvességtartalmú közegben a poloxamer gátolta a lágyított PVP molekula-mobilitását, így az üvegátalakulási hőmérsékleten felszabadult entalpia csökkenését eredményezte (25. ábra) [K27].

3.2.10. A Poloxamer (Lutrol® F127) és a közeg relatív nedvességtartalmának hatása a tabletták húzószilárdságára

A Poloxamert nem tartalmazó tabletták húzószilárdsága a közeg relatív nedvességtartalmának növekedésével csökkent (V. és VII. táblázat; Pearson korrelációs koefficiens: -0,40 (p=0.000)), míg a Poloxamer a nedvességtartalom negatív hatásától megvédte a tablettákat. A Poloxamer tartalmú tabletták húzószilárdság-értékei a tárolási időtől függetlenül alacsonyabbak voltak, mint a blokk-polimert nem tartalmazó tablettáké, de a közeg relatív nedvességtartalmának növekedésével a húzószilárdságuk növekedett [Pearson korrelációs koefficiens: +0,47 (p=0.000)]. A húzószilárdságnövekedés oka, hogy a poloxamer hidrofíli (oxietilén) egységei több víz megkötését, a polimer nagyobb mértékű duzzadását tették lehetővé, így több kötési pont tudott kialakulni a tablettán belül. A kötőanyag-háló az 1 napnál hosszabb ideig 75 %-os relatív nedvességtartalmú közegben tárolt tablettákban gyengévé vált, így a tabletták érintésre deformálódtak. Ebben az esetben a PVP üvegátalakulási hőmérséklete szobahőmérséklet alá csökkent (X. táblázat).

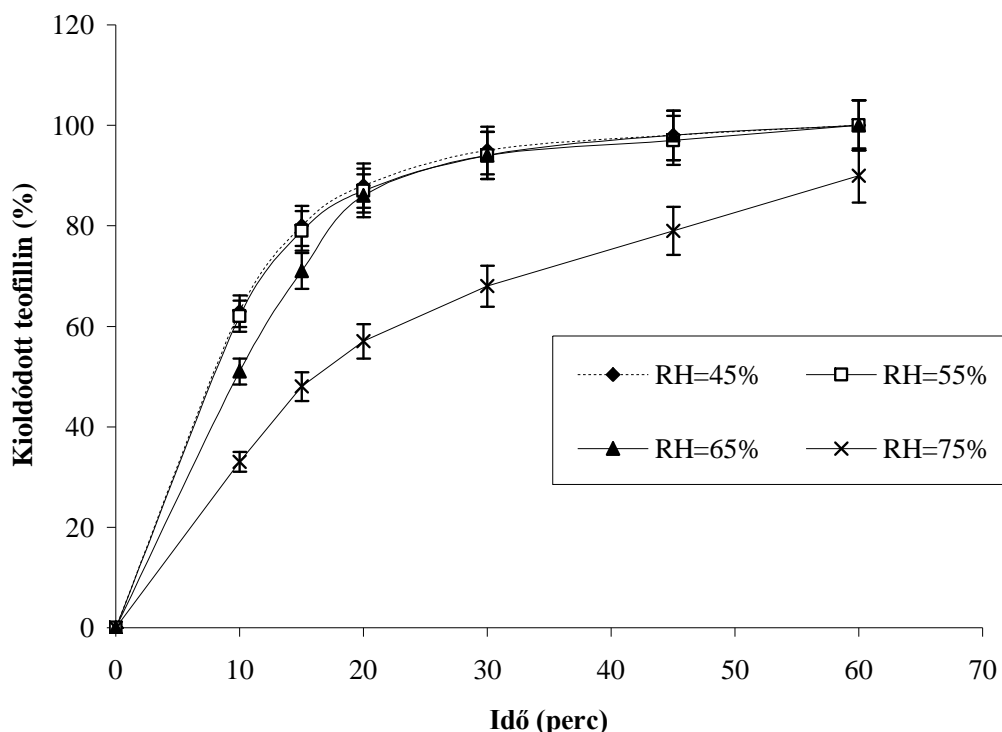
Relatív nedvességtartalom (%)	Poloxamer (Lutrol® F127) jelenlétében		
	1 nap	1 hét	4 hét
25	196 ± 59	185 ± 23	203 ± 28
45	200 ± 36	175 ± 33	226 ± 22
55	200 ± 32	183 ± 45	260 ± 66
65	276 ± 54	219 ± 57	282 ± 48
75	270 ± 48	(*)	(*)

XII. táblázat – A tabletták húzószilárdság-értékei (kPa) 1 nap, 1 hét és 4 hét tárolás után (n=10)

(*) A tabletták túl lágyak voltak, így érintésre deformálódtak

3.2.11. A teofillin kioldódásának változása a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt, PVP K25-tel granulált tablettákból

A 26. ábra szemlélteti a különböző relatív nedvességtartalmú közegben szobahőmérsékleten 30 napig tárolt tabletták teofillin-kioldódásának profilját.



26. ábra – A teofillin kioldódásának folyamata a különböző relatív nedvességtartalmú közegben 30 napig tárolt tablettákból

A 45 % és 55 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt tabletták teofillin kioldódási profilja nem különbözött szignifikánsan egymástól, míg a 65 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt tablettákból 15 perc kioldódási időnél mintegy 10 %-kal kevesebb hatóanyag oldódott ki. A különbség szembetűnőbb a 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt mintáknál. 15 perc kioldódási idő után csaknem a felére csökkent a kioldódott teofillin a 45 % és 55 %-os közegben tárolt mintákhoz képest. A tároló közeg relatív nedvességtartalmától függő kioldódási profil-változás oka a PVP vízabszorpció hatására végbemenő üvegszerű / kaucsuk-rugalmas átalakulása, amely megváltoztatta az anyag pórusszerkezetét. Az üvegátalakulási

hőmérséklet felett a PVP viszkozitása lecsökken, amely az anyag mobilitásának növekedéséhez és pórusszerkezetének elvesztéséhez vezet. Az üvegátalakulási hőmérséklet felett tárolt minták alacsonyabb teljes porozitással és kisebb átlagos pórusmérettel rendelkeznek [121]. Különböző polimer filmek öregedése során tapasztalt szabadterfogat csökkenés együtt járt a filmek transzport mobilitásának, mechanikai relaxációs sebességének, vízáteresztőképességének csökkenésével [124-128]. A kaucsuk-rugalmas állapotban levő minták alacsonyabb porozitása lecsökkentette a hatóanyag kioldódásának sebességét, amely a 75 % relatív nedvességtartalmú közegben tárolt tabletták esetén, 15 perces kioldódási időnél lényeges különbséget eredményezett.

A hatóanyag-felszabadulás időbeni lefutását a viszkoelasztikus tulajdonságú amorf polimer kötőanyag különböző relatív nedvességtartalmú közegben történő elasztikus deformációja határozza meg. A felvett víz hatására a PVP duzzad, szabadterfogata megnő, spontán átalakulás történik az üvegszerű állapotából a gumi-rugalmasba. Minthogy az átalakulás együtt jár a viszkoelasztikus tulajdonságok megváltozásával, a hatóanyag kioldódásának kinetikáját nem a hatóanyag anyag-specifikus tényleges oldódási tulajdonsága, hanem a polimer amorf szerkezetváltozása határozza meg. Az adott tárolási körülmények között (55-75 % R.H.) a teofillin monohidrátként van jelen [129]. Az amorf szerkezet-változással együtt járó viszkoelasztikus változást jellemző exponenciális függvényt alkalmaztunk a hatóanyag tablettából történő kioldódásának leírására is. A (34) egyenlet jó korreláció mellett (*XIII. táblázat*) írja le a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt, kötőanyagként PVP-t tartalmazó tablettákból történő kristályos hatóanyag, a teofillin felszabadulásának kinetikáját

$$M_t/M_\infty = 1 - (\exp - t/\tau_{63,2}), \quad (34)$$

ahol M_t a t időpontig felszabadult hatóanyag %-os mennyisége, M_∞ az elméletileg a végtelenben felszabadult hatóanyag mennyisége, t a kioldódási idő, $\tau_{63,2}$ az átlagos kioldódási idő, ahol a teljes hatóanyag-tartalom 63,2 %-a felszabadul.

A *XIII. táblázat* foglalja össze a különböző minták kioldódásának paramétereit. A 27. *ábra* szemlélteti az teofillin átlagos kioldódási idő értékeinek, valamint a PVP K25 o-Ps élettartam-eloszlás csúcsértékeinek változását a tároló közeg relatív

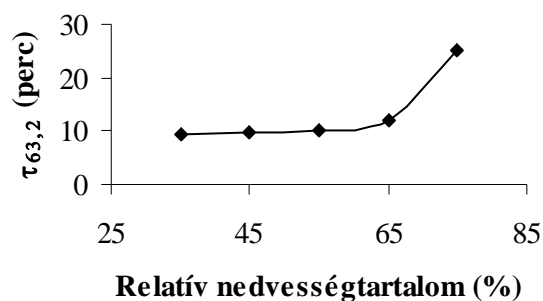
nedvességtartalmának függvényében. A (35) exponenciális egyenlet jó korreláció (korrelációs koefficiens=0,9999; $p<0,05$) mellett írja le, a vizsgált relatív nedvességtartalom-tartományon belül, a tároló közeg relatív nedvességtartalma (RH), a különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt tablettákból a teofillin átlagos kioldódási ideje ($\tau_{63,2}$), valamint az azonos körülmények között tárolt PVP K25 szabad térfogatát jellemző, o-Ps élettartam-eloszlások csúcspozíció értékei közötti kapcsolatot:

$$\tau_{63,2}/p = 6 \cdot 10^{10} \{a + \exp[b(RH-c)]\}, \quad (35)$$

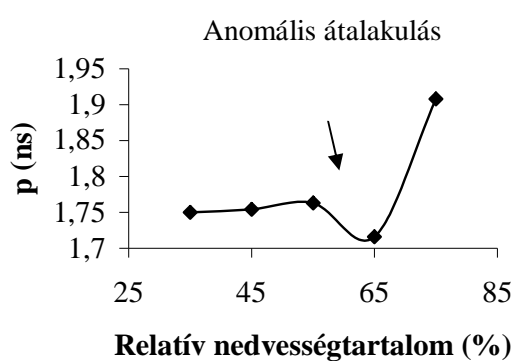
ahol a, b, c az egyenlet állandói.

A polimer szabadtérfogat-változásának ismeretében extrapolálható a kristályos tulajdonságú hatóanyag, különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt konvencionális tablettákból történő, karakterisztikus kioldódási ideje [K28].

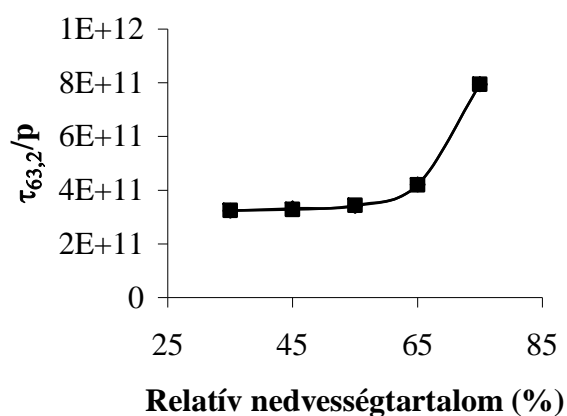
a



b



c



27. ábra – A relatív nedvességtartalom hatása **(a)** az átlagos kioldódási idő értékekre, $\tau_{63,2}$; **(b)** az o-Ps élettartam-eloszlás csúcspozíció értékeire (p); valamint **(c)** a kettő hányadosára, $\tau_{63,2}/p$

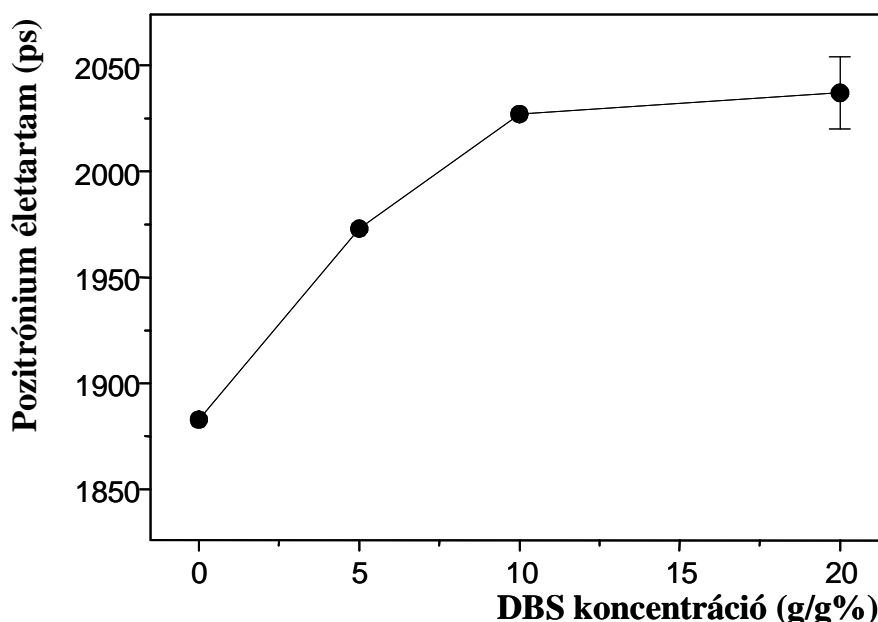
Idő (perc)	Relatív nedvességtartalom (%)				
	35	45	55	65	75
10	63±4	63±6	62±5	51±5	33±5
15	82±2	80±4	79±6	71±6	48±3
20	89±2	88±3	87±4	86±5	57±2
30	95±1	95±2	94±4	94±5	68±2
45	99±1	98±2	97±3	98±4	79±1
60	100±1	100±2	100±3	100±3	90±1
$\tau_{63,2}$ (perc)	9,42	9,69	10,03	12,02	25,25
Korrelációs koefficiens	0,9992	0,9997	0,9995	0,9966	0,9974
o-Ps csúcspozíció (ns)	1,750± 0,010	1,754± 0,009	1,763± 0,010	1,716±0,008	1,908±0,007

XIII. táblázat – A különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt teofillin tabletták kioldódási paraméterei, valamint az azonos módon tárolt PVP K25 o-Ps élettartam eloszlásának csúcspozíciói
Tárolási idő: 30 nap, 25 ± 0,5 °C

3.3. Eudragit® L 30D diszperzióból készült filmek öregedési vizsgálata

A lágyítószerként alkalmazott DBS koncentrációjának növekedésével mind a pozitron, mind pedig, az o-Ps élettartamok növekedtek (28-29. ábrák). Mindkét görbe telítést mutatott 10 g/g% DBS koncentráció körül, ennél magasabb koncentráció-értékeknél már nem változott szignifikánsan a polimer film szabadterfogata. A telítés oka, hogy 10 g/g% DBS koncentráció felett a lágyító már nem elegyíthető a polimer vizes diszperziójával. A rtg-diffrakciós vizsgálat eredményei is azt mutatják, hogy 10 g/g% DBS koncentráció felett a filmből kiválik a lágyító, elkülönült fázist alkot [K32, K33, P2, P4]. A DBS koncentrációjának növekedésével, a lágyító hatás megváltoztatja az eredetileg kompakt polimer-szerkezetet. Hasonló jelenség figyelhető meg adott lágyítókonzentráció felett más típusú, vízdékony lágyítók esetén is [K35-K39, P2, P14]. Az új szerkezet nagyobb méretű üregeket tartalmaz, amelyek a molekula-

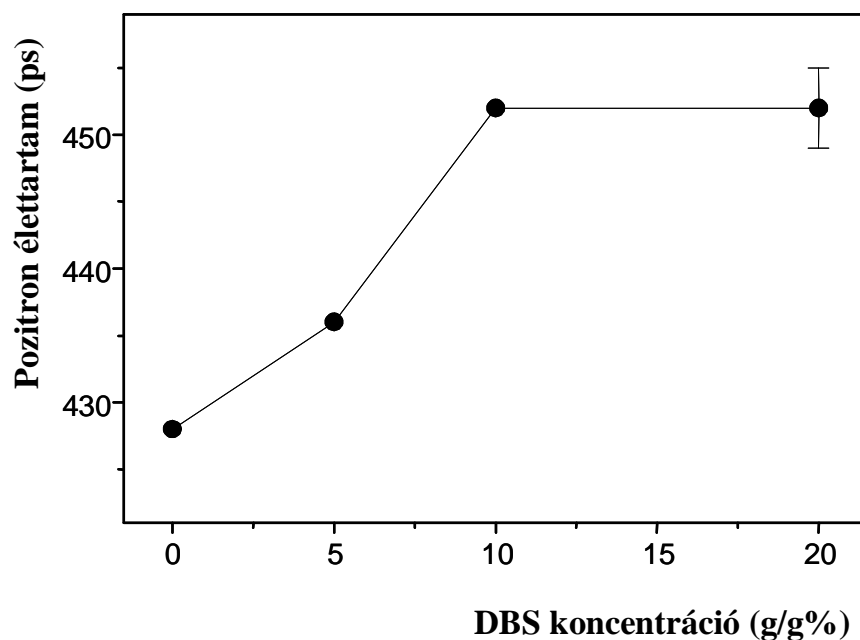
mozgásoknak helyet biztosítanak, következésképpen az oldalláncok molekula-csoportjai mozgékonyabbá válnak. A szabadterfogat növekedése a polimer láncok mobilitásának növekedését eredményezi [K30, P7-P9]. A molekula mobilitásának növekedése miatt 20 g/g% DBS-t tartalmazó szabad filmek üvegátmeneti hőmérsékletén relaxációs entalpia volt megfigyelhető az adott mérési paraméterek mellett. A megnöött molekula-mobilitás, amelyet a 20 g/g%-ban jelenlevő DBS okozott, a filmbevonat fizikai öregedését elősegítő fontos destabilizáló tényező. A relaxációs entalpia-mérések is bizonyítják, hogy 20 g/g% DBS-tartalomnál a polimer üvegátalakulási hőmérsékletén entalpia-relaxáció volt detektálható (XIV. táblázat). A XV. táblázat összefoglalja a DBS kristályosodásának és olvadásának jellemző értékeit. A DBS olvadási csúcsa $-5,6 \pm 1,5$ °C-nál volt mérhető, és a számított olvadási entalpia, a polimer diszperzió lágyító-koncentrációjával arányosan növekedett, 10 g/g% DBS tartalomig, 20 g/g% DBS tartalomnál csökkenés volt észlelhető. Ez utóbbi is a DBS polimer filmből történő kiválására utal, 10 g/g% lágyító koncentráció felett [K31, K33].



28. ábra – Az o-Ps élettartam értékei az Eudragit® film DBS koncentrációjának függvényében.
Az élettartam és az üregméret közötti összefüggés a (25) egyenlettel írható le.

Minta	Kezdőpont ($^{\circ}\text{C}$)	Inflexió ($^{\circ}\text{C}$)	Végpont ($^{\circ}\text{C}$)	ΔC_p ($\text{Jg}^{-1}\text{K}^{-1}$)	ΔH_{∞} (Jg^{-1})
Lágyító nélküli	68,7	75,5	82,6	0,31	–
5 g/g% DBS	67,7	76,9	88,4	0,45	–
10 g/g% DBS	69,8	77,0	82,1	0,41	–
10 g/g% DBS	67,2	74,2	77,9	0,44	0,50

XIV. táblázat - Az Eudragit[®] L 30D diszperzióból készített különböző lágyító-koncentrációjú filmek üvegátalakulásának jellemző értékei (átlagértékek, n=3)



29. ábra – Eudragit[®] szabad filmek pozitron élettartam-értékei a minták DBS koncentrációjának függvényében.
Ez az élettartam-komponens arányos a minta átlagos elektron sűrűségével, következésképpen az átlagos szabadterfoggal.

Minta	Kristályosodási csúcs (°C)	ΔH (Jg ⁻¹)	Olvasási csúcs (°C)	ΔH (Jg ⁻¹)
Eudragit L 30D+				
5 g/g% DBS	-20,4	1,8	-7,0	2,2
Eudragit L 30D+				
10 g/g% DBS	-19,7	3,7	-5,6	3,5
Eudragit L 30D+				
20 g/g% DBS	-21,1	0,7	-5,6	1,0

XV. táblázat – A különböző filmmintákban levő szecbacinsav-dibutil-észter (DBS) kristályosodásának és olvasásának jellemző értékei (átlagértékek, n=3)

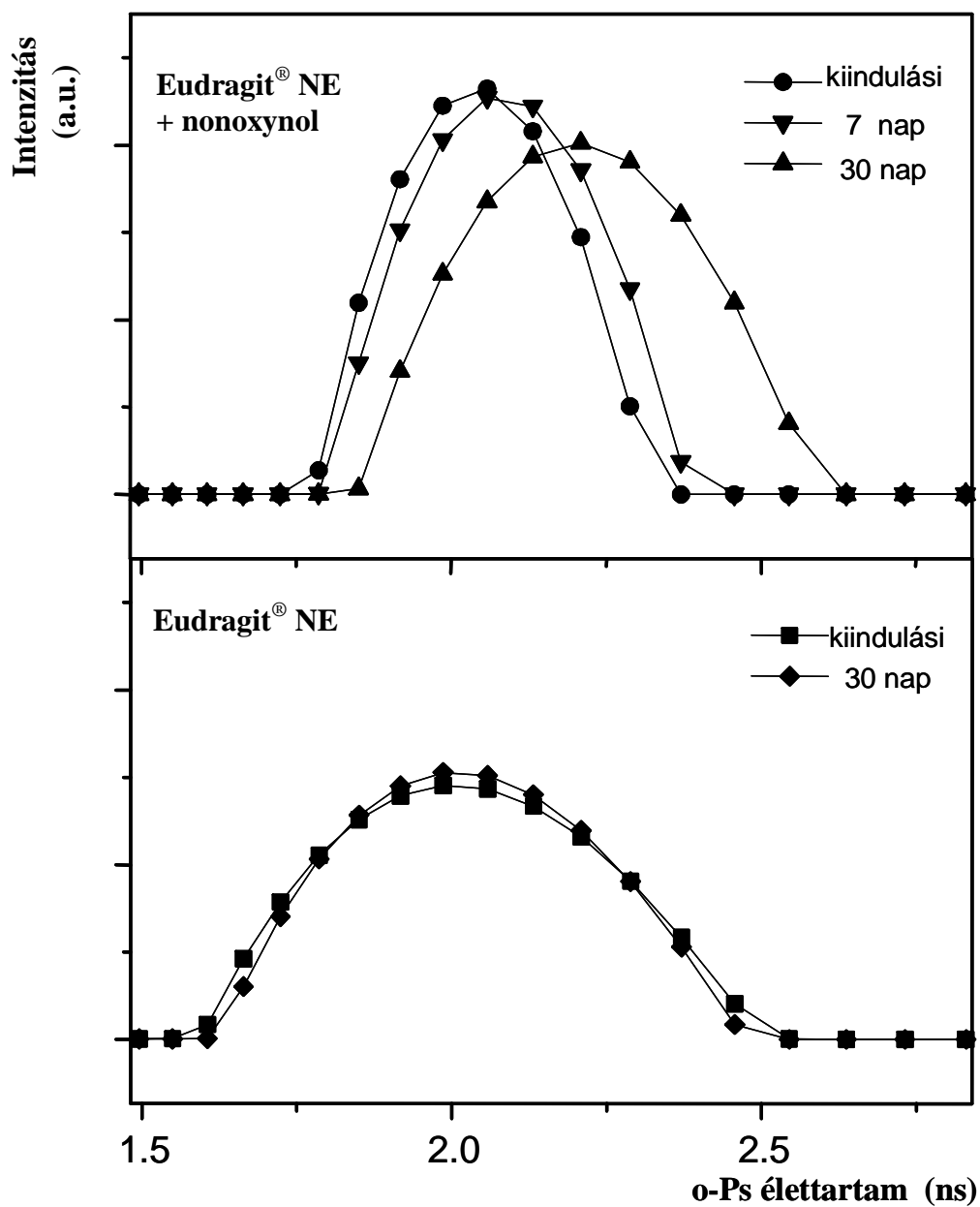
3.4. Eudragit® NE szabad filmek öregedési vizsgálatának eredményei

A PVP-nél tapasztalt abszorpció-oldódás átmenet az Eudragit® NE mintákban nemvárt módon játszódik le. A gyári diszperzióhoz képest további nonoxynol hozzáadása nélkül készült Eudragit® NE-ben ez az átmenet egyáltalán nem jelenik meg (30. ábra), az Eudragit® NE szabad filmek viszonylag széles üregméret-eloszlással jellemezhetőek. Ez az üregméret-eloszlás magas páratartalmú közegben tárolva sem változik jelentősen. Még a 30 napos, 75 % relatív nedvességtartalmú közegben történő tárolás sem változtatja meg a minták szabadtérfogat üregeinek kiindulási méreteloszlását. Másrészt pedig, az Eudragit® NE-hez adott további nonoxynol 100 a PVP-ben tapasztalt folyamatokhoz nagyon hasonlókat indít el. A 30. ábra szemlélteti a nagyobb mennyiségű (Eudragit polimerhez viszonyítva 5 g/g %) nonoxynol hatását az Eudragit® NE filmek o-Ps élettartam-eloszlására. A mintához adott további adalékanyag kiindulási állapotban a kívánt irányban módosítja az Eudragit® NE szabad filmek üregméret-eloszlását. Az o-Ps élettartam-eloszlás rendkívül szűkül, ami arra utal, hogy a mintában nagyjából azonos méretű üregek találhatók. A szabályozott hatóanyag-leadás szempontjából ez a változás hasznos lehet, mert az egyenletes

méreteloszlás állandó diffúziós sebességet eredményez a polimer filmen keresztül. Az egyetlen probléma az adalékanyag által okozott szerkezetváltozás, amely a PVP-víz keveredés során tapasztaltnál nagyon hasonló. A polimer szerkezetváltozása javítja a víz polimerbe történő áramlását, ahogy azt az o-Ps élettartam-eloszlások eltolódása és kiszélesedése is mutatja. Következésképpen a diszperzióhoz hozzáadott nonoxynol, amelyet a szabadterfogat-üregek egyenletessé tételéhez alkalmaznak, lerontotta a film hosszú időtartamú stabilitását [K13]. Ennek oka a nonoxynol kristályok tárolás során történő kiválása [130].

A bliszter-csomagolásba zárt mintában a kezdeti kiszáradás után egy hónap alatt az üregek mérete jelentősen megnő, az üregméret-eloszlás erőteljesen kiszélesedik. A jelenség független attól, hogy a lezárt mintát hűtőben (8-15 °C), illetve alacsony vagy magas relatív nedvességtartalom mellett tároljuk-e. A magas relatív nedvességtartalom mellett (nyitottan) tárolt minták esetében a levegő nedvességtartalmának hatására lassú duzzadás figyelhető meg. Bár ez a jelenség is növeli az üregek méretét, és kiszélesíti eloszlásukat, a változás mértéke lényegesen kisebb, mint a lezárt minták esetében. Ha a mintát kis páratartalmú levegőbe helyezzük, vagy eleve lezártan tároljuk, az előbbi erőteljes üregméret-növekedést és a méreteloszlás kiszélesedését tapasztaljuk.

Az Eudragit® NE 30D diszperzió magas hőmérsékletű (40 ill. 60 °C) öregítése kettős hatással van a szabad filmminták üregméret-eloszlására. Egyrészt megfordítja az eddigi trendeket: az öregített minták közül az alacsony nedvességtartalom mellett tároltak bizonyultak stabilabbnak az üregméret-eloszlás szempontjából. Másrészt a hőmérséklet növelése növeli a stabilitást, akár magas, akár alacsony nedvességtartalom mellett tároljuk a mintákat. A diszperzió magas hőmérsékletű (60 °C) öregítése a szabad filmen stabilabb, bár nagyobb üregeket eredményez. Ilyenkor azonban épp az előző jelenség fordítottja következik be, és a nedvességtartalom növekedésével, az öregítéssel megszerzett részleges stabilitás elveszik. A tárolás során bekövetkező üregméret-változás a polimer filmbevonat permeabilitás-változását eredményezi, ezáltal jelentősen befolyásolja a bevont magból (szemcse vagy tableta) történő hatóanyag-felszabadulás sebességét.



30. ábra – A tárolási idő hatása a különböző Eudragit® NE szabad filmek o-Ps élettartam-eloszlására.

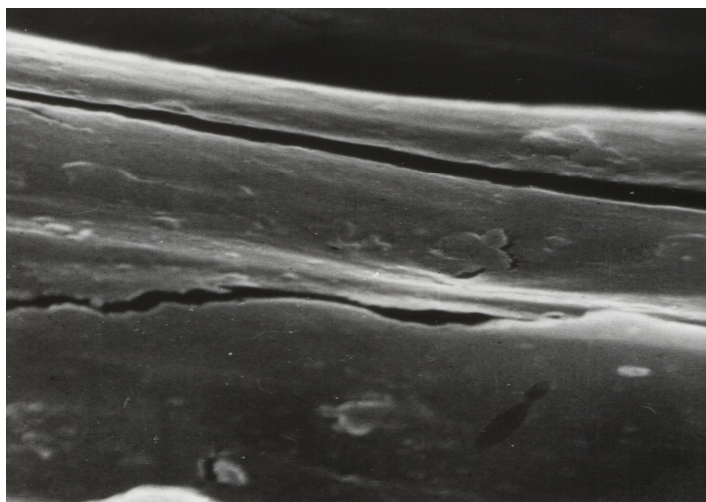
A relatív nedvességtartalom minden esetben 0.75 (RH=75 %).

3.5. A fizikai öregedés hatása levonorgestrel tartalmú intrauterin rendszer (IUS) fizikai stabilitására

A méhen belül alkalmazott levonorgesztrel tartalmú terápiás rendszer (IUS) döntően lokális hatásmechanizmusa és folyamatos szabályozott hatóanyagleadása révén, a hormonális mellékhatások gyakoriságát lényegesen lecsökkenti, igen magas megbízhatóság mellett. A fizikai öregedés következtében az IUS sebességszabályozó membránjának felületén kialakuló mikrorepedések figyelhetők meg a 31. ábrán. A hatóanyag-leadást szabályozó membrán alapja szilikon elasztomer, amely – ahogy neve is mutatja – elasztikus tulajdonságú. Az IUS felszínén látható repedések kialakulásához feltételezhetően a rugalmas szerkezet rigiddé válása szükséges, tehát a réteg fizikai öregedése során a membrán törékennyé válik. Önmagában ez a szerkezetváltozás előidézhetheti a hatóanyag-felszabadulás kinetikájának változását, hiszen a hormon diffúziója függ a réteg viszkozitásától.

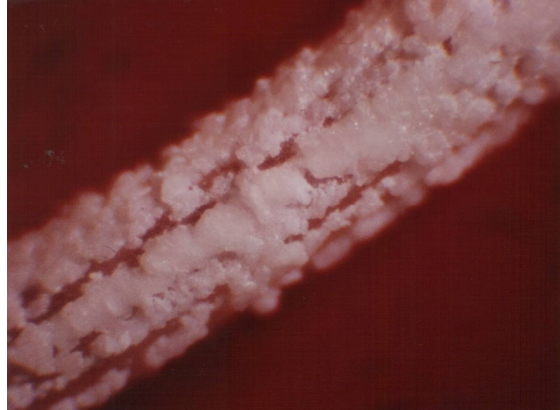
A 32a és b ábrák szemléltetik az öregedés következtében a polimer membrán felületén kialakuló kristályréteget (inkrusztátumot), amelynek összetétele kalcium-karbonát (CaCO_3) és hidroxil-apatit ($\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$), míg a 32c ábra a steril IUS pásztázó elektronmikroszkópos keresztmetszeti képe. A kristálykiválás által okozott mellékhatások (gyulladás indukálása, hasi fájdalom) az alkalmazás megszakítását igényelték [131, 132]. A 33a és b ábrák a két réteg, a sebességszabályozó membrán (I) és a felületén kialakult kristályréteg (II), energiadisperzív röntgenspektrumát szemléltetik, amely utal az összetételükre. A sebességszabályozó membrán felületén kivált kristályréteg egy új diffúziós réteget eredményez, amely csökkentheti a hatóanyag szabályozott felszabadulásának sebességét [K41]. A redukált diffúziót támasztja alá, hogy in vivo körülmények között a méh üregébe történő kezdeti levonorgesztrel felszabadulás 20 $\mu\text{g}/24$ óra, amely 5 év után kb. 11 $\mu\text{g}/24$ órára csökken. A terápiás rendszer kimerülése következtében létrejövő koncentráció-gradiens csökkenésen kívül az öregedés indukálta kristálykiválás lehet a jelenség másik oka. A levonorgesztrel felszabadulás 5 évre vetített átlagértéke 14 $\mu\text{g}/24$ óra [133]. Az inkusztáció képződését a heterogén nukleáció elősegíti, így a polimer-membrán fizikai öregedése során kialakuló mikrorepedések következménye az egyenetlen membránfelszín, valamint a felületen létrejövő kristálygócokképződés. Mivel korábbi vizsgálatok megállapították, hogy a gyulladásos szövődmények esetén az

inkrusztátum mennyisége szignifikánsan nagyobb, az inkrusztáció jelenlétének kimutatása, különösen klinikai panaszok esetén, indokoltta teszi az IUS eltávolítását. A megfelelő felbontású ultrahangvizsgálat alkalmas az IUS felszínén kialakuló inkrusztátum kimutatására, így az esetleges szövődmények felismerésén kívül, a terápiás rendszer öregedésének vizsgálatában is fontos szerepe lehet [K3, P12].

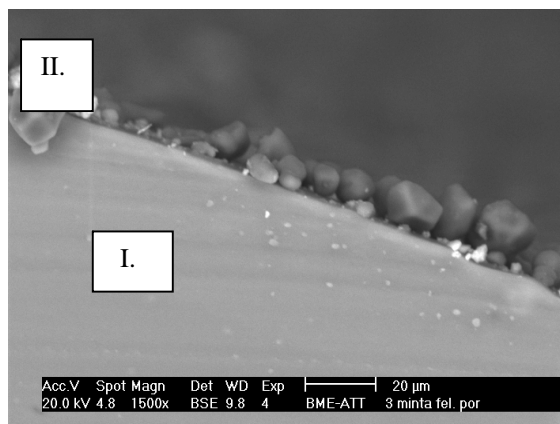


31. ábra – Az öregedés következtében az IUS sebességszabályozó membrán felületén kialakuló mikrorepedések
Nagyítás: 1500x

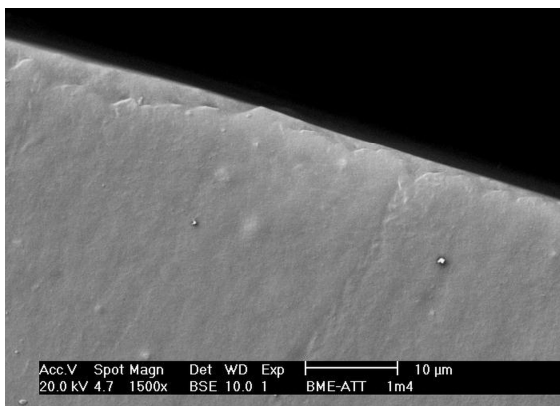
a



b



c



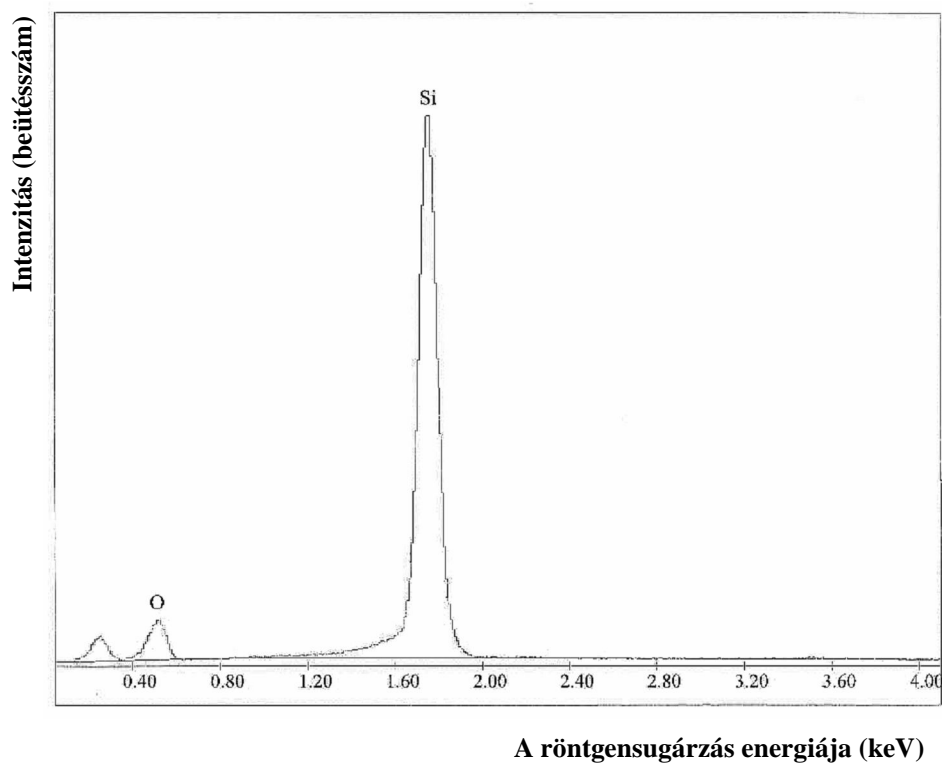
32. ábra – Az IUS sebességszabályozó membrán (I) felületén kialakuló inkrusztátum réteg (II)

a – fénymikroszkópos felületi kép, Nagyítás: 40x

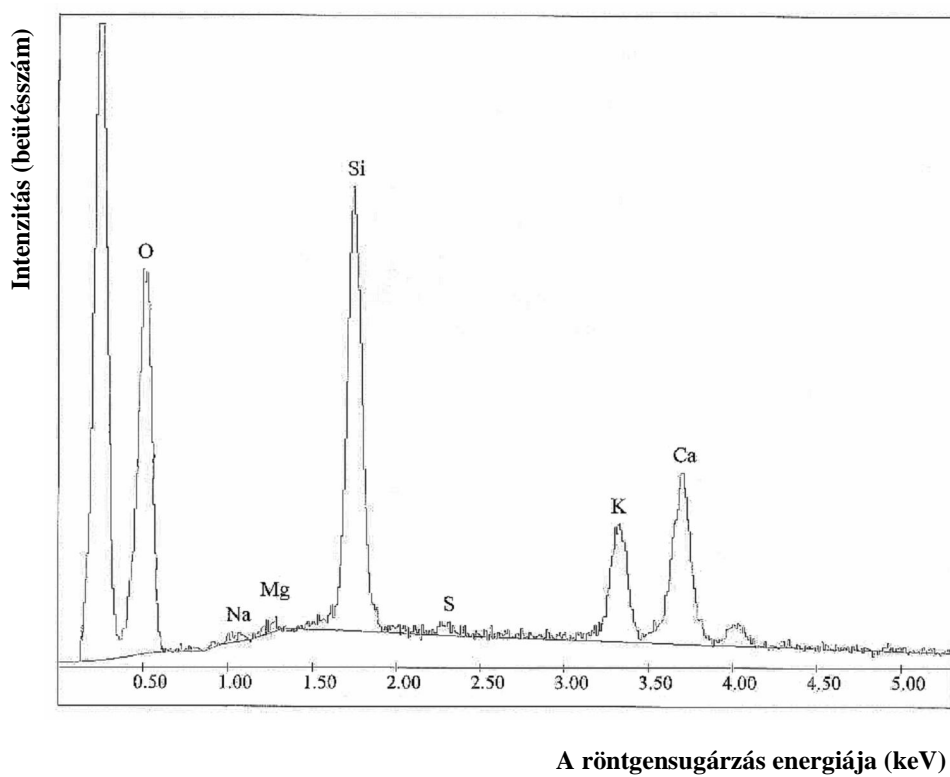
b – SEM keresztmetszeti kép; Nagyítás: 1500x

c – steril IUS SEM keresztmetszeti képe; Nagyítás: 1500x

a



b



33. ábra – A polidimetilsziloxán membrán **(a)** és az inkusztátum-réteg **(b)** energiadiszperzív rtg-spektruma

IV. ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- A pozitron élettartam spektroszkópiát elsőként alkalmaztam a gyógyszerészeti szakirodalomban a gyógyszerkönyvekben (Ph. Eur., Ph. Hg. VIII.) hivatalos, széleskörű gyógyszer technológiai alkalmazhatósággal rendelkező amorf polimer segédanyagok (poli(vinilpirrolidon), poliakrilátok) fizikai öregedésének vizsgálatára [K10, K12-K13, K26, K28, K30]. A tabletták kötőanyagaként alkalmazott poli(vinilpirrolidon) fizikai öregedési folyamatát kísérő kémiai szerkezetváltozások dinamikája jól követhető pozitron élettartam spektroszkópia (PALS), relaxációs entalpia mérések és ab initio számítások kombinációjával [K10].
- Megállapítható, hogy a PVP K25 üvegszerű állapotából a teljesen lágyított kaucsuk-rugalmas állapotába történő átmenet nem folyamatos. Nemcsak a minta aktuális nedvességtartalma, hanem a tárolás alatt lezajló folyamatok is meghatározzák a mintán belül a szabad térfogat eloszlását. A 65 % relatív nedvességtartalmú közegben szobahőmérsékleten tárolt PVP K25 minták anomális szerkezetváltozást mutattak [K10, K12, K25].
- Ab initio számítások segítségével az anomális viselkedésért felelős komplex szerkezetét is felderítettem. A polimer láncok és a vízmolekulák intermolekuláris keresztkötéses H-hidas hálózatot képezhetnek 65 % relatív nedvességtartalmú közegben, amely az adott polimert tartalmazó granulátum és tablettá húzószilárdságát megnöveli, így megváltoztatja a gyógyszerforma fizikai stabilitását a tárolás során [K10, K12].
- A PVP K25 relatív nedvességtartalom függvényében mért relaxációs entalpia-változásából bizonyítottam, hogy létezik egy hidratációs tartomány ($0,195 < w_{PVP} < 0,23$), ahol a polimer-láncok között a H-hidas keresztkötések kialakulása energetikailag kedvezőbb, mint az intramolekuláris H-hidas szerkezet kialakulása [K26].
- Polinomiális függvénnyel jó korreláció mellett jellemeztem a PVP K25 polimer por víztartalmának (w) hatását az o-Ps élettartam-eloszlás csúcspozícióinak nagyságára (p), valamint az üvegátalakulás hőmérsékletén felszabadult entalpia értékeire (ΔH) [K26].

- A poli(vinilpirrolidon) vízfelvételét kétlépcsős mechanizmussal jellemeztem:
(1) a vízmolekulák exoterm abszorpciója a polimer hidrofil csoportjain,
(2) a víz entrópia-vezérelt beoldódása a polimer mátrixba.
A PVP vízzel történő duzzadásának exoterm kezdőlépése egy rendezettebb szerkezethez vezet, a szabadtérfogat-üregek egyenletesebb méret-eloszlásúak, mint a kiindulási száraz üvegszerű állapotban. Ahogy a PVP láncok a vízmolekulákkal hálót alkotnak, a szerkezet rendezettebbé válik, a szabadtérfogat-üregek egységesednek, mert a vízmolekulák H-hídjai a polimer-láncok közötti távolságot rögzítik. A szabadtérfogat-üregek méret-eloszlásának kiszélesedése előnyös a PVP oldódásához. Meghatároztam a két folyamat közötti átmenet pontos helyét, amely a PVP-t tartalmazó gyógyszerformák stabilitása szempontjából gyakorlati jelentőségű [K27].
- Exponenciális függvénykapcsolatot állítottam fel a tároló közeg relatív nedvességtartalma (R.H.), a kristályos teofillin különböző relatív nedvességtartalmú közegben tárolt PVP K25 alapú tablettákból történő átlagos kioldódási ideje ($\tau_{63,2}$), valamint az azonos körülmények között tárolt PVP K25 szabad térfogatát jellemző, o-Ps élettartam-eloszlások csúcspozíció értékei között, szobahőmérsékleten, 25-75 % relatív nedvességtartalom érték-tartományon belül [K28].
- Megállapítottam, hogy a PVP K25 mellett poloxamer blokk-polimert tartalmazó szabadfilmekben keresztkötéses PVP láncok nem alakulnak ki 65 % relatív nedvességtartalmú közegben történő tárolás során. A polimer-szerkezet mozgékony marad, erre utal a PVP üvegátalakulási hőmérsékletén mért relaxációs entalpia-értékek növekedése [K27].
- Megállapítottam, hogy a poloxamer tartalmú tabletták húzószilárdság-értékei a tárolási körülményektől függetlenül alacsonyabbak voltak, mint a blokk-polimert nem tartalmazó tablettáké, azonban a poloxamer a nedvességtartalom negatív hatásától megvédte a tablettákat [K27].
- Lágyítószerként szecbacinsav dibutil-észtert tartalmazó Eudragit® L30 D szabad filmek üvegátmeneti hőmérsékletén mért entalpia-relaxáció a lágyítószer koncentrációjának növelésével megnőtt. A lágyítószer koncentrációjának növekedésével nőtt a polimer szabad térfogata, amely a polimer molekulaláncok

nagyobb mozgékonyágát eredményezte [K30, K31]. A molekulamozgékonyág növekedése az amorf polimer filmbevonat fizikai öregedését elősegíti, így fontos destabilizáló tényező. Eredményeim alapján meghatározható a polimerhez maximálisan adható, megfelelő gyógyszerforma-stabilitást biztosító lágyítószer mennyisége [K30-K31, K34-37].

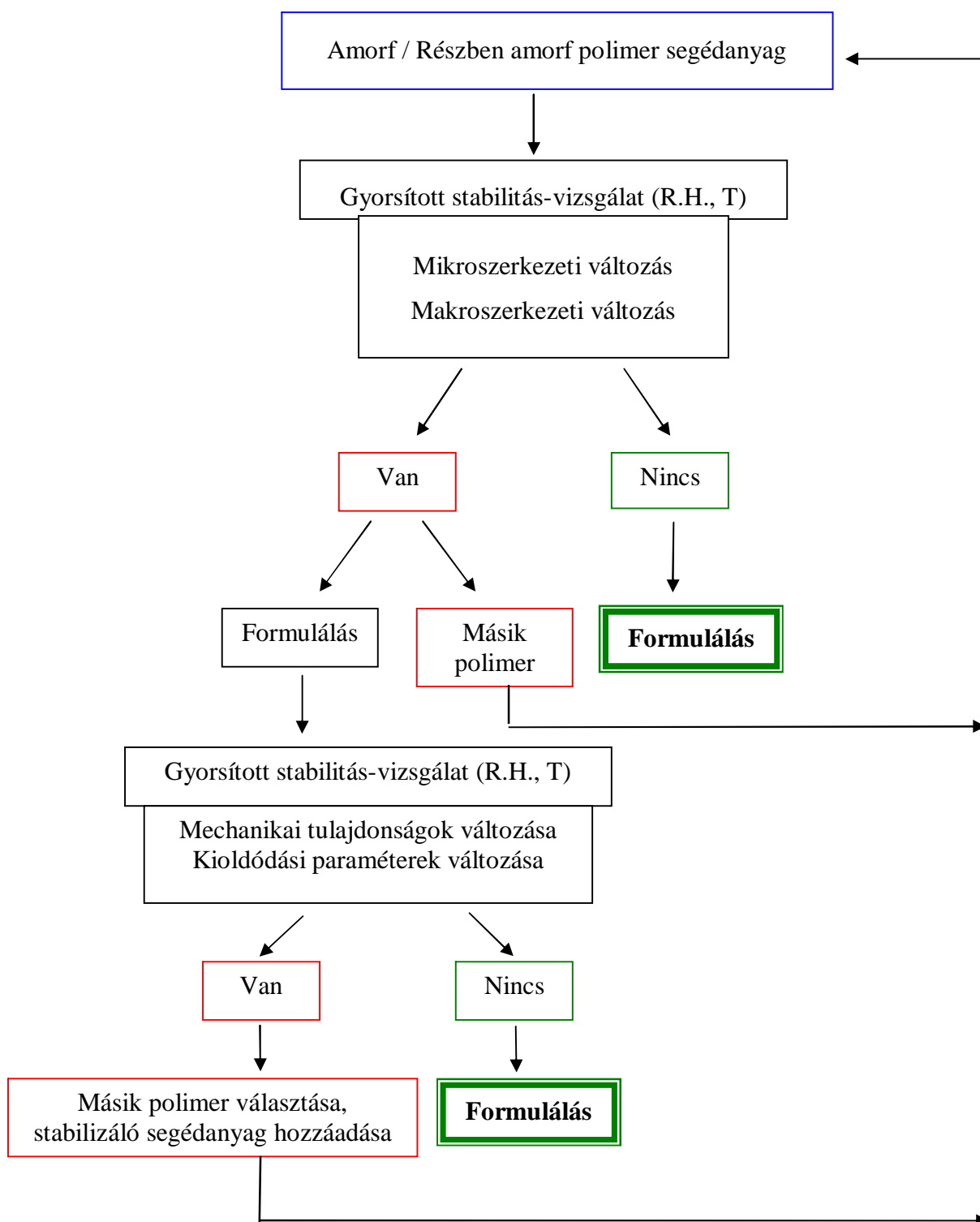
- Az *in vivo* fizikai öregedés következtében létrejövő mikropedések, és az egyenetlen membránfelszínen kialakuló kristálykiválás kiszűrésére, amely a kellemetlen mellékhatások mellett a hormonfelszabadulást is gátolhatja, az intrauterin terápia rendszer alkalmazásakor neminvazív monitorozást javasolok [K41, P12].

V. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA

Gyógyszertechológiai kutatásaim gyakorlati jelentősége, hogy a gyógyszerek formulálása során alkalmazott amorf, vagy részben amorf polimer segédanyagok fizikai öregedési folyamatainak követésére és vizsgálatára új komplex módszert vezettem be. A fizikai öregedést kísérő makro- és mikroszerkezeti változások vizsgálata lehetőséget nyújt a polimerek tárolása során esetlegesen bekövetkező anomális szerkezet-változások kiszűrésére. Ezek a változások a polimert tartalmazó gyógyszerforma fizikai-kémiai tulajdonságait módosítják, amely a gyógyszerforma stabilitás-változásával jár együtt, így jelentősen csökkentheti a gyógyszerkészítmények lejárati idejét és terápia értékét.

- A polimer típusú gyógyszertechnológiai segédanyagok mikroszerkezeti változásainak követésére általam bemutatott PALS módszer érzékenyebben jelzi az amorf polimerek öregedése során létrejövő szerkezetváltozásokat, mint a makroszerkezeti változások vizsgálatára konvencionálisan alkalmazott, a polimer üvegátalakulási hőmérsékleten mért relaxációs entalpia meghatározás. Ezért a PALS módszer alkalmazását javasolom a *preformulálás* során a *fizikai öregedési folyamatot kísérő szerkezetváltozások kiszűrésére, a polimerszerkezet változásának minősítésére* [K10, K12, K14, K15, K26-K28, K30], amely a gyógyszerforma tárolás alatt bekövetkező jelentős stabilitás-változását okozhatja.

- A szilárd részecskék bevonására alkalmazott polimerek mikro-, és makroszerkezeti változásainak követésére alkalmazott relaxációs entalpia-, valamint szabadterfogat-mérés alkalmas a polimerhez adandó lágyítószer típusának és optimális mennyiségének meghatározására [K10, K27-K28, K31, K34-K37].
- A segédanyagok fizikai öregedésének dinamikája a makro- és mikroszerkezeti változások követésére alkalmas módszerek közül az entalpia-relaxáció, szabadterfogat-mérés és pásztázó elektronmikroszkópos morfológiai vizsgálat kombinációjával jól követhető [K10, K12-K15, K25-K28, K30-K31, K35, K41]. A kidolgozott vizsgálati séma alapján a destabilizáló szerkezetváltozást mutató polimer kiszűrhető a formulációból, így a segédanyag-kiválasztás optimalizálható.
- A segédanyag-kiválasztás optimalizálásával biztosítható a gyógyszerkészítmény hosszú időtartamú eltarthatósága, a biológiai hasznosíthatóság szempontjából ideális hatóanyag-leadás, amely a gazdaságos gyártást és a megfelelő minőségű és hatékonyságú terápiát szolgálja.
- Az intrauterin terápiás rendszerek öregedésének neminvazív *in vivo* monitorozását javasolom az öregedés követésére, és a folyamat következtében módosuló hormon (levonorgesztrel)-felszabadulás kiszűrésére [K41, P12], ezáltal a hosszú időtartamú (5 éves) terápia ideálisan kontrollálhatóvá válik, amely javítja a páciensek terápiás együttműködését.



1. folyamatábra - Polimer segédanyagok fizikai öregedésének gyógyszerformulálás szempontjából történő vizsgálati sémája

IRODALOMJEGYZÉK

1. ICH Guideline Q1A(R). 2000. Stability testing of new drugs and products. ICH, Geneva.
2. FDA Guidance for Industry. 2000. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products general considerations. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD.
3. EMEA Guidance, 2001. Note for guidance of the investigation of bioavailability and bioequivalence. EMEA, London.
4. Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12, 413-420.
5. Elliott, S.R., 1983. *Physics of Amorphous Materials*. Longman, London.
6. Bodor, G., Vas, L.M., 1998. *Polimer anyagszerkezet*. Műegyetemi Kiadó, Budapest, pp. 193-197.
7. Craig, D.Q.M., Royall, P.G., Kett, V.L., Hopton, M.L., 1999. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int. J. Pharm.* 179, 179-207.
8. Rohrsetzer S., 1991. *Kolloidika*, Tankönyvkiadó, Budapest, p. 28.
9. Her, L.M., Nail, S.L., 1994. Measurement of glass transition temperatures of freeze-concentrated solutes by differential scanning calorimetry. *Pharm. Res.* 11, 54-59.
10. Rieger, J., 2001. The glass transition temperature T_g of polymers. Comparison of the values from differential thermal analysis (DTA, DSC) and dynamic mechanical measurements (torsion pendulum). *Polym. Testing* 20, 199-204.
11. Weuts, I., Kempen, D., Six, K., Peeters, J., Verreck, G., Brewster, M., Van den Mooter, G., 2003. Evaluation of different calorimetric methods to determine the glass transition temperature and molecular mobility below T_g for amorphous drugs. *Int. J. Pharm.* 259, 17-25.
12. Coleman, N.J., Craig, D.Q.M., 1996. Modulated temperature differential scanning calorimetry: a novel approach to pharmaceutical thermal analysis. *Int. J. Pharm.* 135, 13-29.

13. Maarschalk, K.V.V., Zuurman, K., Steenberg, M.J.V., Hennink, W.E., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1997. Effect of compaction temperature on consolidation of amorphous copolymers with different glass transition temperatures. *Pharm. Res.* 14, 415-419.
14. Ferrero, M.C., Velasco, M.V., Ford, J.L., Rajabi-Siahboomi, A.R., Munoz, A., Jiménez-Castellanos, M.R., 1999. Determination of the glass transition temperatures of some new methyl methacrylate copolymers using modulated temperature differential scanning calorimetry (MTDSC). *Pharm. Res.* 16, 1464-1469.
15. Hill, V.L., Craig, D.Q.M., Feely, L.C., 1999. The effects of experimental parameters and calibration on MTDSC data. *Int. J. Pharm.* 192, 21-32.
16. McPhillips, H., Craig, D.Q.M., Royall, P.G., Hill, V.L., 1999. Characterisation of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm.* 180, 83-90.
17. Royall, P.G., Craig, D.Q.M., Doherty, C., 1999. Characterisation of moisture uptake effects on the glass transition behaviour of an amorphous drug using modulated temperature DSC. *Int. J. Pharm.* 192, 39-46.
18. Verdonck, E., Schaap, K., Thomas, L.C., 1999. A discussion of the principles and applications of modulated temperature DSC (MTDSC). *Int. J. Pharm.* 192, 3-20.
19. Nyamweya, N., Hoag, S.W., 2000. Assessment of polymer-polymer interactions in blends of HPMC and film formig polymers by modulated temperature differential scanning calorimetry. *Pharm. Res.* 17, 625-631.
20. Schubnell, M., Schawe, J.E.K., 2001. Quatitative determination of the specific heat and the glass transition of moist samples by temperature modulated differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm.* 217, 173-181.
21. Gómez-Carracedo, A., Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J.L., Concheiro, A., 2003. Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers. A DSC, MTDSC, and oscillatory rheometry study. *J. Therm. Anal. Calorim.* 73, 587-596.

22. Hiemenz, C.P., 1984. Polymer Chemistry. The Basic Concepts, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel.
23. Okhamafe, A.O., York, P., 1988. Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques. *J. Pharm. Sci.* 77, 438-443.
24. Park, J.-K., Kim, D.-W., Kim, C.-H., Maeng, K.-S., Hwang, T.-S., Kim, Y.-C., 1991. Effect of drying conditions in the glass transition of poly(acrylic acid). *Polym. Eng. Sci.* 31, 867-872.
25. Cole, G., Hogan, J., Aulton, M., 1995. Pharmaceutical coating technology, Taylor&Francis Ltd., London.
26. Lippold, B.C., Pagés, M., 2001. Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coatings from aqueous polymer dispersions. *Pharmazie* 56, 5-17.
27. Williams III, R.O., Liu, J., 2001. The influence of plasticizer on heat-humidity curing of cellulose acetate phthalate coated beads. *Pharm. Dev. Technol.* 6, 607-619.
28. Barreiro-Iglesias, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., 2002. Thermal and FTIR characterization of films obtained from carbopol/surfactant aqueous solutions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 68, 479-488.
29. Bajdik, J., Pitye-Hódi, K., Regdon, G. jr., Fazekas, P., Szabó-Révész, P., Erős, I., 2003. The effect of storage on the behaviour of Eudragit NE free film. *J. Therm. Anal. Cal.* 73, 607-613.
30. Bajdik, J., Pitye-Hódi, K., Planinšek, O., Regdon, G. jr., Dreu, R., Srčič, S., Erős, I., 2004. Film coating as a method for enhancing the preparation of tablets from dimenhydrinate crystals. *Int. J. Pharm.* 269, 393-401.
31. Greenberg, A.R., Kusy, R.P., 1980. Influence of crosslinking on the glass transition of poly(acrylic acid). *J. Appl. Polym. Sci.* 25, 1785-1788.
32. Zawadzki, S.F., Sereda, L., Akcelrud, L., 1996. Crosslinking density, thermal and mechanical behaviour in PMMA networks. *Int. J. Polym. Mater.* 33, 31-36.

33. Giron, D., 1999. Thermal Analysis, Microcalorimetry and Combined Techniques for the Study of Pharmaceuticals, *J. Therm. Anal. Calorim.* 56, 1285-1304.
34. Fukuoka, E., Makita, M., Yamamura, S., 1989. Glassy state of pharmaceuticals 11: thermal properties and stability of glassy pharmaceuticals and their binary glass systems. *Chem. Pharm. Bull.* 34, 4314-4321.
35. Lovrecich, M., Nobile, F., Rubessa, F., Zingone, G., 1996. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragits. *Int. J. Pharm.* 131, 247-255.
36. Gordon, M., Taylor, J.S. 1952. Ideal co-polymers and the second order transitions of synthetic rubbers. I. Non-crystalline copolymers. *J. Appl. Chem.* 2, 493-500.
37. Kanis, L.A., Viel, F.C., Crespo, J.S., Bertolino, J.R., Pires, A.T.N., Soldi, V., 2000. Study of poly(oxyethylene oxide)/carbopol blends through thermal analysis and infrared spectroscopy. *Polymer* 41, 3303-3309.
38. Alderborn, G., Ahlneck, C., 1991. Moisture adsorption and tableting. III. Effect on tablet strength - post compaction storage time profiles. *Int. J. Pharm.* 73, 249-258.
39. Stubberud, L., Arwidson, H.G., Larsson, A., Graffner, C., 1996. Water solid interactions II. Effect of moisture sorption and glass transition temperature on compactibility of microcrystalline cellulose alone or in binary mixtures with polyvinyl pyrrolidone. *Int. J. Pharm.* 134, 79-88.
40. Van der Voort Maarschalk, K., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1998. Influence of plasticizers on tableting properties of polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24, 261-268.
41. Hancock, B.C., Dupuis, Y., Thibert, R., 1999. Determination of the viscosity of an amorphous drug using thermomechanical analysis (TMA). *Pharm. Res.* 16, 672-675.
42. Gómez-Carracedo, A., Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J.L., Concheiro, A., 2004. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol[®] and Noveon[®] compacts. *Int. J. Pharm.* 274, 233-243.

43. Kelley, F.N., Bueche, F., 1961. Viscosity and glass temperature relations for polymer diluent systems. *J. Polym. Sci.* 50, 549-556.
44. Stubberud, L., Arwidson, H.G., Hjortsberg, V., Graffner, C., 1996. Water-solid interactions. Part 3. Effect of glass transition temperature, T_g, and processing on tensile strength of compacts and lactose/polyvinylpyrrolidone. *Drug Dev. Technol.* 1, 195-204.
45. Aulton, M.E., 1998. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 124-128.
46. Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 2000. Interactions between hydroxypropylcelluloses and vapour/liquid water. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 307-318.
47. Zografi, G., 1988. States of water associated with solids. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 1905-1926.
48. Hancock, B.C., Zografi, G., 1997. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.* 86, 1-12.
49. Zhang, J., Zografi, G., 2000. The relationship between "BET" - and "Free Volume"-Derived Parameters for water vapor absorption into amorphous solids. *J. Pharm. Sci.* 89, 1063-1072.
50. Pegoretti, A., Penati, A., 2004. Effects of hygrothermal aging on the molar mass and thermal properties of recycled poly(ethylene terephthalate) and its short glass fibre composites. *Polymer Degradation and Stability* 86, 233-243.
51. Shamblin, S.L., Zografi, G., 1998. Enthalpy relaxation in binary amorphous mixtures containing sucrose. *Pharm. Res.* 15, 1828-1834.
52. Berggren, J., Alderborn, G., 2003. Effect of polymer content and molecular weight on the morphology and heat- and moisture-induced transformations of spray-dried composite particles of amorphous lactose and poly(vinylpyrrolidone). *Pharm. Res.* 20, 1039-1046.
53. Taylor, L.S., Zografi, G., 1998. Sugar-polymer hydrogen bond interactions in lyophilized amorphous mixtures. *J. Pharm. Sci.* 87, 1615-1621.
54. Ahlneck, C., Zografi, G., 1990. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int. J. Pharm.* 62, 87-95.

55. Hancock, B.C., Zografi, G., 1993. The use of solution theories for predicting water vapor absorption by amorphous pharmaceutical solids: A test of the Flory-Huggins and Vrentas models. *Pharm. Res.* 10, 1262-1267.
56. Hancock, B.C., Zografi, G., 1994. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm. Res.* 11, 1166-1173.
57. Levine, H., Slade, L., 1987. *Water Science Reviews*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 79-185.
58. Oksanen, C.A., Zografi, G., 1990. The relationship between the glass transition temperature and water vapor absorption by poly(vinylpyrrolidone). *Pharm. Res.* 7, 654-657.
59. Oksanen, C.A., 1992. Molecular mobility in mixtures of adsorbed water and poly(vinyl pyrrolidone). Ph.D. Thesis. University of Wisconsin–Madison, USA.
60. Oksanen, C.A., Zografi, G., 1993. Molecular mobility in mixtures of absorbed water and solid poly(vinyl pyrrolidone). *Pharm. Res.* 10, 791-799.
61. Callahan, J.C., Cleary, G.W., Elefant, M., Kaplan, G., Kensler, T., Nash, R.A., 1982. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8, 355-369.
62. Blair, T.C., Buckton, G., Beezer, A.E., Bloomfield, S.F., 1990. The interaction of various types of microcrystalline cellulose and starch with water. *Int. J. Pharm.* 63, 251-257.
63. Faroongsarng, D., Peck, G.E., 1994. The swelling and water uptake of tablets III.: Moisture sorption behaviour of tablet disintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20, 779-798.
64. Netti, P.A., 1995. Transport properties in hydrogel. Ph.D. thesis, University of Naples “Federico II.”, Naples, Italy.
65. Netti, P.A., Ambrosio, L., Del Nobile, M.A., Mensitieri, G., Nicolais, L., 1996. Water transport in hyaluronic acid esters. *J. Bioactive Compatible Polymers*, 11, 312-316.

66. Andrianova, I.I., Grebennikov, S.F., Andreeva, L.P. Proceedings of the VI Russian Conference Structure and Dynamics of Molecular Systems, Joshkar-Ola, Russia, June 23-28, 1997, Part 3, p.49.
67. Hatakeyama, H., Hatakeyama, T., 1998. Interaction between water and hydrophilic polymers. *Thermochim. Acta* 308, 3–22.
68. Hutchinson, J.M., 1995. Physical aging of polymers. *Prog. Polym. Sci.* 20, 703-760.
69. Gomez Ribelles, J. L., Greus, A. R., Calleja, R. D., 1990. A phenomenological study of the structural relaxation of poly(methyl methacrylate). *Polymer* 31, 223-230.
70. Cowie, J.M.G., Ferguson, R., 1993. Physical ageing of poly(methyl-methacrylate) from enthalpy relaxation measurements. *Polymer* 34, 2135-2141.
71. Williams, G., Watts, D.C., 1970. Non-symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function. *Trans. Farad. Soc.* 66, 80-85.
72. Williams, M.L., Landel, R.F., Ferry, D.J., 1955. The temperature dependence of relaxation mechanisms in amorphous polymers and other glass-forming systems. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3701-3707.
73. Hatakeyama, T., Quinn, F.X., 1994. *Thermal Analysis, Fundamentals and Applications to Polymer Science*. Wiley, New York, Ch. 2.
74. Hancock, B.C., Shamblin, S.L., Zografi, G., 1995. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm. Res.* 12, 799-806.
75. Van den Mooter, G., Augustijns, P., Kinget, R., 1999. Stability prediction of amorphous benzodiazepines by calculation of the mean relaxation time constant using the William-Watts decay function. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 43-48.
76. Monkos, K., 2003. A method of calculations of the parameters in the Vogel-Tammann-Fulcher's Equation: An application to the porcine serum albumin aqueous solutions. *Curr. Top. Biophys.* 27, 17-21.

77. Doolittle, A.K., 1951. Studies in Newtonian Flow. II. The Dependence of the Viscosity of Liquids on Free-Space. *J. Appl. Phys.* 22, 1471-1475.
78. Cangialosi, D., Schut, H., van Veen, A., Picken, S.J., 2003. Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy for Measuring Free Volume during Physical Aging of Polycarbonate. *Macromolecules* 36, 142-147.
79. Struik, L.C.E., 1978. *Physical Aging in Amorphous Glassy Polymers and Other Materials*. Elsevier, Amsterdam.
80. Tool, A.Q., 1946. Relation between inelastic deformability and thermal expansion of glass in its annealing range. *J. Am. Ceram. Soc.* 29, 240-253.
81. Kovács, A.J., 1963. Transition vitreuse dans les polymères amorphes. Etude phénoménologique. *Fortschr. Hochpolym. Forsch.* 3, 394-507.
82. Drozdov, A.D., Dorfmann, A., 2003. Physical aging and the viscoelastic response of glassy polymers: Comparison of observations in mechanical and dilatometric tests. *Math. Comput. Model.* 37, 665-681.
83. Prevosto, D., Capaccioli, S., Lucchesi M., Rolla, P., 2005. Effect of temperature and volume on structural relaxation time: Interpretation in terms of decrease of configurational entropy. *J. Non-Cryst. Solids* 351, 2611-2615.
84. Hatakeyama, T., Yoshida, H., Hirose, S., Hatakeyama, H., 1990. Enthalpy relaxation of polyethers having phenylene groups in the main chain. *Thermochim. Acta* 163, 175-182.
85. Hutchinson, J.M., Tong, A.B., Jiang, Z., 1999. Aging of polycarbonate studied by temperature modulated differential scanning calorimetry. *Thermochim. Acta* 335, 27-42.
86. Bailey, N.A., Hay, J.N., Price, D.M., 2001. A study of enthalpic relaxation of poly(ethylene terephthalate) by conventional and modulated temperature DSC. *Thermochim. Acta* 367-368, 425-431.
87. Kim, Y.J., Suzuki, T., Hagiwara, T., Yamaji, I., Takai, R., 2001. Enthalpy relaxation and glass to rubber transition of amorphous potato starch formed by ball-milling. *Carbohydr. Polym.* 46, 1-6.
88. Hutchinson, J.M., Kumar, P., 2002. Enthalpy relaxation in polyvinyl acetate. *Thermochim. Acta* 391, 197-217.

89. Privalko, V.P., Dinzhos, R.V., Privalko, E.G., 2005. Enthalpy relaxation in the cooling/heating cycles of polypropylene/organosilica nanocomposites: II. Melting behavior. *Thermochim. Acta* 428, 31-39.
90. Surana, R., Pyne, A., Rani, M., Suryanarayanan, R., 2005. Measurement of enthalpic relaxation by differential scanning calorimetry—effect of experimental conditions. *Thermochim. Acta* 433, 173-182.
91. Süvegh, K., Vértes, A., Hyodo, T., 1999. Positronium as a sensitive detector of changes in molecular structure. *Adv. Mol. Struct. Res.* 5, 313-357.
92. Deng, Q., Jean, Y.C. 1993. Free-Volume Distribution of an Epoxy Polymer Probed by Positron Annihilation. *Macromolecules* 26, 30-35.
93. Domján, A., 1999. Orto-pozitroniumok kölcsönhatása szerkezeti szabad térfogatokkal. *Magyar Kémiai Folyóirat* 105, 235-240.
94. Süvegh, K., Burger, K., Marek, T., Vértes, A., Illés J., 2000. Nátrium- és cink-hialuronát vizsgálata pozitronélettartam-spektroszkópiával. *Acta Pharm. Hung.* 70, 77-81.
95. Kovács I., Szőke J., 1987. Molekulaspektroszkópia, Akadémiai Kiadó, Budapest.
96. Veksli, Z., Andreis, M., Rakvin, B., 2000. ESR spectroscopy for the study of polymer heterogeneity. *Prog. Polym. Sci.* 25, 949-986.
97. Wolińska-Grabczyk, A., Bednarski, W., Jankowski, A., Waplak, S., 2005. Temperature dependence of molecular motions in the polyurethane-based membranes studied with paramagnetic spin probe. *Polymer* 46, 2461-2471.
98. Meyer, E.F., Jamieson, A.M., Simha, R., Palmen, J.H.M., Booij, H C., Maurer, F.H.J., 1990. Free volume changes in polyvinyl acetate measured by fluorescence spectroscopy. *Polymer* 31, 243-247.
99. Shmorhun, M., Jamieson, A.M., Simha, R., 1990. Free volume changes in epoxy adhesives during physical ageing: fluorescence spectroscopy and mechanical stress relaxation. *Polymer* 31, 812-817.
100. Corrales, T., Peinado, C., Bosch, P., Catalina, F., 2004. Study of secondary relaxations of poly(ethylene terephthalate) by photoluminescence technique. *Polymer* 45, 1545-1554.

101. Horie, K., Tsukamoto, M., Mita, I., 1985. Photochemistry in polymer solids-7. Photochromic reaction of spiropyran in polycarbonate film. *Eur. Polym. J.* 21, 805-810.
102. Uznański, P., Wojda, A., Kryszewski, M., 1990. Phototransformation of merocyanine forms of spiropyran in amorphous polymeric media. *Eur. Polym. J.* 26, 141-143.
103. Rappon, M., Ghazalli, K.M., 1995. Photo-induced reaction of dye in polymer media—IV. Kinetics of photoisomerization $Z \rightarrow E$ of Aberchrome 540 in polymer matrices. *Eur. Polym. J.* 31, 1185-1190.
104. Žuchowska, D., Hlavatá, D., Steller, R., Adamiak, W., Meissner, W., 1999. Physical structure of polyolefin–starch blends after ageing. *Polym. Degrad. Stabil.* 64, 339-346.
105. Chun, Y.S., Weiss, R.A., 2002. The development of the ionic microphase in sulfonated poly(ethylene-*co*-propylene-*co*-ethylidene norbornene) ionomers during physical aging above T_g . *Polymer* 43, 1915-1923.
106. Merle, G., Grillet, A.C., Allemand, J., Lesueur, D., 1999. Quantitative analysis of surface morphology: characterization of polypyrrole films aging. *Polym. Test.* 18, 217-229.
107. Lu, X., Hay, J.N., 2000. The effect of physical aging on the rates of cold crystallization of poly(ethylene terephthalate). *Polymer* 41, 7427-7436.
108. Gulmine, J.V., Akcelrud, L., 2006. Correlations between structure and accelerated artificial ageing of XLPE. *Eur. Polym. J.* 42, 553-562.
109. Matti, L., Tommi, M., Jarkko, R., Juha, A-S., Harri, J., 2001. Drug delivery device, especially for the delivery of levonorgestrel. Patent: AU5844201.
110. Heilmann, K., 1984. Therapeutic systems: rate-controlled drug delivery: concept and development. Thieme, Stuttgart-New York, p. 28.
111. Fotherby, K. 1995. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 28, 203-15.
112. Franz, R.M., Browne, J.E., Lewis, A.R. 1988. Experimental design, modeling, and optimization strategies for product and process development. In: Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S. (eds). *Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems*. Marcel Dekker. New York. pp. 427-455.

113. Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688-691.
114. MacKenzie, I.K., 1983. Experimental Methods of Annihilation Time and Energy Spectrometry. In: Brandt, W., Dupasquier, A. (Eds), *Positron Solid-State Physics*, North-Holland, Amsterdam, p. 196.
115. Kirkegaard, P., Eldrup, M., Mogensen, P.E., Pedersen, N.J. 1981. Program system for analysing positron lifetime spectra and angular correlation curves. *Comput. Phys. Commun.* 23, 307-343.
116. Shukla, A., Peter, M., Hoffmann, L., 1993. Analysis of positron lifetime spectra using quantified maximum entropy and a general linear filter. *Nucl. Inst. Meth. A* 335, 310-325.
117. Parker, M.D., York, P., Rowe, R.C., 1990. Binder-substrate interactions in wet granulation. *Int. J. Pharm.* 64, 207-216.
118. Feldstein, M.M., Shandryuk, G.A., Platé, N.A., 2001. Relation of glass transition temperature to the hydrogen-bonding degree and energy in poly(N-vinyl pyrrolidone) blends with hydroxyl-containing plasticizers. Part 1. Effects of hydroxyl group number in plasticizer molecule. *Polymer* 42, 971-979.
119. Lebedeva, T.L., Feldstein, M.M., Kuptsov, S.A., Platé, N.A. 2000. Stable hydrogen-bonded complexes of poly(N-vinyl pyrrolidone) with water. *Polym. Sci.* 42, 989-1005.
120. Heymans, N., Dequenne, B., 2001. Relationship between conformation and enthalpy or volume relaxation in polycarbonate. *Polymer* 42, 5337-5342.
121. Fitzpatrick, S., McCabe, J.F., Petts, C.R., Booth, S.W., 2002. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. *Int. J. Pharm.* 246, 143-151.
122. Van der Voort Maarschalk, K., Zuurman, K., Van Steenberghe, M.J., Hennink, W.E., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1997. Effect of compaction temperature on consolidation of amorphous copolymers with different glass transition temperatures. *Pharm. Res.* 14, 415-419.

123. Süvegh, K., Domján, A., Vankó, G., Iván, B., Vértes, A., 1998. Free volume and swelling dynamics of the poly[(2-dimethylamino)ethyl methacrylate]-*l*-polyisobutylene amphiphilic network by positron annihilation investigations. *Macromolecules* 31, 7770-7775.
124. Guo, J.H., Robertson, R.E., Amidon, G.L. 1991. Influence of physical aging on mechanical properties of polymer free films: the prediction of long term aging effect on the water permeability and dissolution rate of polymer film-coated tablets. *Pharm. Res.* 8, 1500-1504.
125. Guo, J.H., Robertson, R.E., Amidon, G.L. 1993. Investigation into the mechanical and transport properties of aqueous latex films: new hypothesis for the film-forming mechanism of aqueous dispersion system. *Pharm. Res.* 10, 405-410.
126. Guo, J.H., 1994. A theoretical and experimental study of additive effects of physical aging and antiplasticization on the water permeability of polymer film coatings. *J. Pharm. Sci.* 83, 447-449.
127. Sinko, C.M., Yee, A.F., Amidon, G.L., 1990. Effect of physical aging on the dissolution rate of anionic polyelectrolytes. *Pharm. Res.* 7, 648-653.
128. Sinko, C.M., Yee, A.F., Amidon, G.L., 1991. Prediction of physical aging in controlled release coatings: application of the relaxation coupling model to glassy cellulose acetate. *Pharm. Res.* 8, 698-705.
129. Moji Adeyeye, C., Rowley, J., Madu, D., Javadi, M., Sabnis, S.S., 1995. Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture conditions. *Int. J. Pharm.* 116, 65-75.
130. Lin, A.Y., Augsburger L.L., 2001. Study of crystallization of endogenous surfactant in Eudragit NE30D-free films and its influence on drug-release properties of controlled-release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE30D. *AAPS Pharmsci*, 3(2) article 14 (<http://www.pharmsci.org/>).
131. Patai, K., Berényi, M., 1982. Incrustation of intrauterine devices (in German). *Zentralbl. Gynakol.* 104, 1385-87.

132. Patai, K., Berényi, M., Sipos, M., Noszál, B., 1998. Characterization of calcified deposits on contraceptive intrauterine devices. *Contraception* 58, 305-308.
133. Gyógyszer Kompendium, 2005. CMPMedica Információs Kft., Budapest, p. 957.

KÖZLEMÉNYEK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBÓL

- K1. **Zelkó R.**, Kiss D.: Amorf polimer segédanyagok fizikai öregedése I. Fizikai-kémiai alapok.
Acta Pharm. Hung., 75, 213-222 (2005).
- K2. **Zelkó R.**, Kiss D.: Amorf polimer segédanyagok fizikai öregedése II. Az öregedés nyomon követése.
Acta Pharm. Hung., 76, 55-63 (2006).
- K3. **Zelkó R.**, Kiss D.: Amorf polimer segédanyagok fizikai öregedése III. Az öregedés lehetséges következményei.
Acta Pharm. Hung., 76, 105-113 (2006).
- K4. E. Farkas, **R. Zelkó**, Zs. Németh, J. Pálinkás, S. Marton, I. Rácz: The effect of liquid crystalline structure on the chlorhexidine diacetate release.
Int. J. Pharm., 193, 239-245 (2000).
- K5. E. Farkas, R. Schubert, **R. Zelkó**: Effect of β -sitosterol on the characteristics of vesicular gels containing chlorhexidine.
Int. J. Pharm., 278, 63-70 (2004).
- K6. Perczes J., **Zelkó R.**: A Differenciál Páztázó Kalorimetria (DSC) gyógyszer technológiai alkalmazási lehetőségei.
Gyógyszerészet, 44, 403-406 (2000).
- K7. E. Farkas, **R. Zelkó**, Gy. Török, S. Marton, I. Rácz: Influence of chlorhexidine species on the liquid crystalline structure of vehicle.
Int. J. Pharm., 213, 1-5 (2001).
- K8. E. Farkas, R. Schubert, **R. Zelkó**: Effect of β -sitosterol concentration and high pressure homogenization on the chlorhexidine release from vesicular gels
Int. J. Pharm., 307, 51-55 (2006).
- K9. Farkas E., **Zelkó R.**, Fekete R., Csóka G., Marton S., Rácz I.: Folyadékkristályos gélek hatóanyag-leadás vizsgálata a szerkezet és a termodinamikai állapot függvényében.
Gyógyszerészet, 44, 355-357 (2000).

- K10. K. Süvegh, **R. Zelkó**: Physical ageing of polyvinylpyrrolidone under different humidity conditions.
Macromolecules, 35, 795-800 (2002).
- K11. **Zelkó R.**, Süvegh K.: A tárolási körülmények hatása amorf poli(vinilpirrolidon) fizikai öregedésére.
Acta Pharm. Hung., 72, 123-126 (2002).
- K12. **R. Zelkó**, K. Süvegh, S. Marton, I. Rácz: Effect of storage conditions on the free volume of polyvinylpyrrolidone: Comparison of positron lifetime data with the tensile strength of tablets.
Pharm. Res., 17, 1028-1030 (2000).
- K13. **R. Zelkó**, Á. Orbán, K. Süvegh: Tracking of the physical ageing of amorphous pharmaceutical polymeric excipients by positron annihilation spectroscopy.
J. Pharm. Biomed. Anal., 40, 249-254 (2006).
- K14. D. Kiss, K. Süvegh, T. Marek, L. Dévényi, Cs. Novák, **R. Zelkó**: Tracking the Physical Aging of Poly(ethylene oxide) - A Technical Note
AAPS PharmSciTech, 7, Article 95. DOI:10.1208/pt070495 (2006).
- K15. T. Marek, K. Süvegh, I. Kéry, **R. Zelkó**, G. Regdon jr., K. Pintye-Hódi, A. Vértess: The effect of plasticizer on the ageing of Metolose films.
Rad. Phys. Chem., 76, 165-168 (2007).
- K16. F. Kiekens, **R. Zelkó**, I. Antal, J. P. Remon: Evaluation of substrate-binder interaction in a model granule system.
Int. J. Pharm., 169, 175-182 (1998).
- K17. **R. Zelkó**, I. Antal, E. Bihari, J. Dredán, B. Benkő, I. Rácz: Substrate-binder interactions in theophylline granules.
Pharmazie, 53, 205-206 (1998).
- K18. **Zelkó R.**, Kiekens F., Antal I., Bihari E., Rácz I.: Szubsztrát-kötőanyag határfelületi interakciók jellemzése.
Acta Pharm. Hung., 68, 123-126 (1998).
- K19. J. P. Remon, F. Kiekens, **R. Zelkó**: Effect of the substrate-binder interactions on the mechanical properties of compacts.
Acta Pharm. Hung., 68, 332-335 (1998).

- K20. **Zelkó R.**, Süvegh K.: A fizikai öregedés hatása amorf poli(vinilpirrolidon) szerkezetére.
Acta Pharm. Hung., 73, 46-50 (2003).
- K21. **R. Zelkó**, Z. Budavári, S. Marton, I. Rácz: The effect of solid/liquid interactions on the migration of riboflavin in tray-dried granule beds.
s.t.p. pharma sciences, 9, 215-217 (1999).
- K22. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J. P. Remon: A comparison of the inter- and intra-granular drug migration in tray- and freeze dried granules and compacts.
Pharm. Dev. Technol., 4, 415-420 (1999).
- K23. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J. P. Remon: Influence of the drying temperature and the granulation liquid viscosity on the inter- and intragranular drug migration in tray-dried granules and compacts.
Pharm. Dev. Technol., 5, 131-137 (2000).
- K24. **R. Zelkó**, I. Antal, J. Dredán, Á. Z. Dávid, I. Rácz: Study of drug distribution of granules with diffuse reflectance spectroscopy.
s.t.p. pharma sciences, 10, 210-212 (2000).
- K25. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J. P. Remon: Effect of the storage conditions on the tensile strength of tablets in relation to the enthalpy relaxation of the binder.
Pharm. Res., 17, 490-494 (2000).
- K26. **R. Zelkó**, K. Süvegh: Comparison of the enthalpy recovery and free volume of polyvinylpyrrolidone during anomalous glassy to rubbery transition.
Eur. J. Pharm. Sci., 21, 519-523 (2004).
- K27. **R. Zelkó**: Effect of poloxamer on the solubility coefficient of water and enthalpy recovery of cast poly(vinylpyrrolidone) films.
Polym. Degrad. Stabil., 87, 355-359 (2005).
- K28. **R. Zelkó**, K. Süvegh: Correlation between the release characteristics of theophylline and the free volume of polyvinylpyrrolidone.
Eur. J. Pharm. Sci., 24, 351-354 (2005).
- K29. Z. Riedl, Gy. Szklenárik, **R. Zelkó**, S. Marton, I. Rácz: The effect of temperature and polymer concentration on dynamic surface tension and wetting ability of hydroxypropylmethylcellulose solutions.
Drug Dev. Ind. Pharm., 26, 1321-1323 (2000).

- K30. **R. Zelkó**, Á. Orbán, K. Süvegh, Z. Riedl, I. Rácz: Effect of plasticizer on the dynamic surface tension and the free volume of Eudragit systems.
Int. J. Pharm., 244, 81-86 (2002).
- K31. **R. Zelkó**, Á. Orbán, J. Nagy, G. Csóka, I. Rácz: Coating polymer-plasticizer interaction in relation to the enthalpy relaxation of polymer.
J. Therm. Anal. Calorim., 68, 531-537 (2002).
- K32. Á. Orbán, **R. Zelkó**, J. Dredán, S. Marton, I. Rácz: Polymer-Plasticizer Interactions: Comparison of Experimental Data with Theoretical Results.
Hung. J. Ind. Chem., 29, 7-9 (2001).
- K33. J. Dredán, **R. Zelkó**, Á. Z. Dávid, I. Antal: Quantitative estimation of film forming polymer-plasticizer interactions by the Lorentz-Lorenz law.
Int. J. Pharm., 310, 25-30 (2006).
- K34. G. Csóka, A. Gelencsér, D. Kiss, E. Pásztor, I. Klebovich, **R. Zelkó**: Comparison of the fragility index of different Eudragit polymers determined by activation enthalpies.
J. Therm. Anal. Calorim., 87, 469-473 (2007).
- K35. K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., I. Erős, K. Süvegh, T. Marek, I. Kéry, **R. Zelkó**: Metolose-PEG interaction as seen by positron annihilation spectroscopy.
Int. J. Pharm., 313, 66-71 (2006).
- K36. K. Pintye-Hódi, K. Süvegh, T. Marek, **R. Zelkó**: Tracking of the effects of the plasticizer on the water-uptake and free volume changes of methylcellulose.
Macromol. Chem. Phys., *közlésre benyújtva*.
- K37. T. Marek, K. Süvegh, **R. Zelkó**, G. Regdon Jr., K. Pintye-Hódi, A. Vértes: The Effect of Plasticizer on the Free Volume in Metolose Systems.
Materials Science Forum, 445-446, 325-327 (2004).
- K38. Á. Orbán, J. Dredán, **R. Zelkó**, I. Antal, I. Rácz: Effect of the plasticizer content on the dissolution characteristics of Eudragit coated Metoprolol pellets.
Pharmazie, 53, 802-803 (1998).

- K39. Z. Budavári, Zs. Porkoláb, **R. Zelkó**: Study of triethyl citrate migration from coating polymers to tablet cores by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *Pharmazie*, 59, 893-894 (2004).
- K40. K. Patai, L. Dévényi, **R. Zelkó**: Comparison of surface morphology and composition of intrauterine devices in relation to the patient's complaints. *Contraception*, 70, 149-152 (2004).
- K41. K. Patai, D. Kiss, **R. Zelkó**: In utero incrustation of IUSs - consequent complications and monitoring. *Fertility and Sterility*, (2007) nyomtatás alatt.
DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.11.062.

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- EK1. I. Rácz, **R. Zelkó**, E. Bihari, M. Bucsek: Effect of Eudragit type polymers on the drug release from magnesium oxide granules produced by laboratory fluidization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, 2085-2096 (1995).
- EK2. **Zelkó R.**: Eudragit típusú polimerek hatóanyagleadás sebességét befolyásoló hatása laboratóriumi fluidizációs eljárással előállított magnézium-oxid tartalmú szemcsék esetén
Gyógyszerészet, 39, 543-545 (1995).
- EK3. I. Rácz, **R. Zelkó**, E. Bihari: Mathematical modelling of magnesium oxide release from granules produced by laboratory fluidization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22, 225-230 (1996).
- EK4. **R. Zelkó**, E. Bihari, I. Rácz: Influence of auxiliary materials on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules produced by laboratory fluidization.
s.t.p. pharma sciences, 6, 179-181 (1996).
- EK5. **R. Zelkó**, E. Bihari, I. Rácz: Effect of starting material on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules.
Pharm. Sci., 2, 169-171 (1996).

- EK6. I. Antal, **R. Zelkó**, N. Rőczey, J. Plachy, I. Rác: Dissolution and diffuse reflectance characteristics of coated theophylline particles
Int. J. Pharm., 155, 83-89 (1997).
- EK7. J. Dredán, **R. Zelkó**, I. Antal, E. Bihari, I. Rác: Effect of the particle size and the coating level on the diffuse reflectance of wax matrices.
J. Pharm. Pharmacol., 50, 139-142 (1998).
- EK8. J. Dredán, **R. Zelkó**, I. Antal, E. Bihari, I. Rác: Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices.
Int. J. Pharm., 160, 257-260 (1998).
- EK9. G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Rác: Stability of diclofenac-sodium and piroxicam in new transdermal “soft-patch” type gel systems.
s.t.p. pharma sciences, 10, 415-418 (2000).
- EK10. J. Dredán, R. Fekete, **R. Zelkó**, I. Rác, S. Marton: Effect of the wettability characteristics of polyethylene glycol derivatives on the drug release of wax matrices.
Pharmazie, 55, 925-927 (2000).
- EK11. Z. Budavári, **R. Zelkó**, S. Marton, I. Rác: Study of the theophylline content of single coated particles by Gas Chromatography/Mass Spectrometry.
Drug Dev. Ind. Pharm. 27, 393-397 (2001).
- EK12. Z. Budavári, **R. Zelkó**, I. Antal, S. Marton, I. Rác: Comparison of the stability of different tablet formulations containing folic acid, vitamin B6 and B12.
Pharmazie, 56, 668 (2001).
- EK13. G. Csóka, S. Marton, I., **R. Zelkó**, N. Otomo, I. Antal: Application of sucrose fatty acid esters in transdermal therapeutic systems.
Eur. J. Pharm. Biopharm., 65, 233-237 (2007).
- EK14. G. Csóka, A. Gelencsér, Á. Makó, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich, I. Antal: Potential application of Metolose in a thermoresponsive transdermal therapeutic system.
Int. J. Pharm., (2007). Doi:10.1016/j.ijpharm.2007.01.018.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBÓL
MEGJELENT KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK (PROCEEDINGS)

- P1. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J.P. Remon:
Effect of the formulation and storage conditions on the water/PVP ratio in compacts.
Proceedings of 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology-APGI/APV, Paris, 1998, pp. 181-182.
- P2. Á. Orbán, **R. Zelkó**, J. Dredán, E. Balogh, I. Rác, S. Marton:
Investigation of polymer-plasticizer interactions in relation to drug release from film-coated pellets.
Proceedings of 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Berlin, 3/6 April 2000, pp. 901-902.
- P3. F. Kiekens, C. Vervaet, **R. Zelko**, and J.P. Remon:
Effect of storage conditions on the tablet strength in relation to the enthalpy relaxation of PVP as a binder
Proceedings of 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Berlin, 3/6 April 2000, pp. 161-162.
- P4. Orbán Á., **Zelkó R.**, Dredán J., Marton S., Rác I.:
A filmképző polimer-lágyító interakció hatása a bevonat stabilitására.
Műszaki Kémiai Napok '01, Veszprém, 2001. április 24-26.
Pocceedings ISBN 963 00 64677 pp. 128-129 (2001).
- P5. **R. Zelkó** and K. Süvegh: The effect of physical ageing on the structural changes of Polyvinylpyrrolidone.
Proceedings of 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florance, 8-11 April 2002, pp. 431-432.
- P6. J. Dredán, Á.Z. Dávid, M. Dinya, **R. Zelkó**, K. László, I. Antal:
Surface characterisation of multicomponent pharmaceutical systems using physico-chemical methods predicting drug release.
Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, pp. 169-170.
- P7. J. Dredán, M. Dinya, **R. Zelkó**, I. Antal:
Influence of polymerization degree of polyethylene glycols on their plasticizing effect in film-coating.
Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, pp. 171-172.
- P8. K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., K. Süvegh, T. Marek, I. Erős, **R. Zelkó**:
Metolose-Poly(ethylene glycol) interaction in relation to the physicochemical properties of polymer.
Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, pp. 693-694.

- P9. Z. Budavári, Zs. Porkoláb, **R. Zelkó**:
Study of plasticizer migration of coating polymers by gas chromatography/mass spectrometry.
Eur. J. Pharm. Sci., 25(Suppl. 1), S66-S68 (2005).
- P10. A. Gelencsér, G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Antal, I. Klebovich:
Thermoresponsive behavior of different Eudragit polymers.
Eur. J. Pharm. Sci., 25(Suppl. 1), S105-S106 (2005).
- P11. D. Kiss, K. Süvegh, T. Marek, **R. Zelkó**:
Effect of physical ageing on the physicochemical characteristics of poly(ethylene oxides).
Eur. J. Pharm. Sci., 25(Suppl. 1), S132-S134 (2005).
- P12. **R. Zelkó**, L. Dévényi, K. Patai:
Effect of physical ageing on the in utero incrustation and subsequent changes in hormone release of intrauterine systems.
Eur. J. Pharm. Sci., 25(Suppl. 1), S215-S216 (2005).
- P13. **R. Zelkó**, G. Regdon Jr., I. Erős, K. Süvegh, T. Marek, K. Pintye-Hódi:
Effect of poly(ethylene glycol) on the physicochemical properties of free films of methylcellulose.
Eur. J. Pharm. Sci., 25(Suppl. 1), S36-S38 (2005).
- P14. G. Csóka, A. Gelencsér, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Fragility index determination of different Eudragit polymers used in transdermal therapeutic systems.
14th International THERMO Conference, 2005, Abstr. p. 50-51.
- P15. A. Gelencsér, G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Thermoanalytical determination of thermoresponsive behavior of different Eudragit polymers.
14th International THERMO Conference, 2005, Abstr. p. 52-53.
- P16. D. Kiss, P-H. Berlier, L. Roussel, **R. Zelkó**: Effect of physical ageing on the drug release characteristics of poly(ethylene oxide) matrices.
1st BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, September 26-28 2005, Siófok, Hungary. P-24 pp. 157-160.
- P17. D. Kiss, K. Süvegh, Cs. Novák, L. Dévényi, **R. Zelkó**:
Tracking and consequences of physical ageing of (polyethylene oxide).
Proc. International Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, 27-30 March 2006., Section Solid State Characterisation 36.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBÓL TARTOTT ELŐADÁSOK

- E1. **Zelkó Romána:**
Szubsztrát-kötőanyag határfelületi interakciók jellemzése.
MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottsága és az MKE Szerves és Gyógyszerkémiai Szakosztálya előadóülése, Balatonszemes, 1997. szeptember 25-26.
- E2. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J.P. Remon:
Effect of the formulation and storage conditions on the water/PVP ratio in compacts.
2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology-APGI/APV, May 25-28, 1998, Paris, France.
- E3. Á. Orbán, **R. Zelkó**, J. Dredán, I. Rácz, S. Marton:
Examination of polymer films by physico-chemical methods.
VII. Semmelweis Tudományos Fórum, November 4-5, 1998.
- E4. J. Dredán, **R. Zelkó**, Á. Orbán, I. Antal, I. Rácz, S. Marton:
Polyethylene glycol derivatives - Physical characterization, formulation aspects.
VII. Semmelweis Tudományos Fórum, November 4-5, 1998.
- E5. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J. P. Remon: The migration of active compounds in granulation masses and in compacts, causing content uniformity problems.
AAPS Annual Meetings, November 15-19, 1998, San Francisco, USA.
- E6. **Zelkó R.**, Orbán Á., Csóka G., Dredán J., Marton S., Rácz I.:
Polimer kötőanyagot tartalmazó préselmények mechanikai szilárdsága és a kötőanyag termoanalitikai tulajdonságai közötti összefüggések vizsgálata.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '99, Dobogókő, 1999. szeptember 23-24.
- E7. F. Kiekens, **R. Zelkó**, J. P. Remon:
Influence of the drying temperature and the granulation liquid viscosity on the inter- and intragranular drug migration in tray-dried granules and compacts.
AAPS Annual Meetings, November 14-18, 1999, New Orleans, USA.
- E8. Dredán J., **Zelkó R.**, Balogh E., Fekete R., Rácz I., Marton S.:
Egyes segédanyagok fizikai, fizikai-kémiai vizsgálatának jelentősége a preformulálás során.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '99, Dobogókő, 1999. szeptember 23-24.

- E9. **Zelkó R.**, Dredán J., Csóka G., Rácz I., Marton S.:
Préselmények mechanikai szilárdságát befolyásoló interakciók követése termoanalitikai módszerrel.
GYOK IX - CPH XI, Siófok, 1999. október 6-10., Gyógyszerészet, XLIII. Különszám, E-4, 10 (1999).
- E10. Orbán Á., **Zelkó R.**, Dredán J., Rácz I., Marton S.:
Poli(etilén-glikol)-ok alkalmazási lehetőségei szilárd gyógyszerformák bevonása során.
GYOK IX - CPH XI, Siófok, 1999. október 6-10., Gyógyszerészet, XLIII. Különszám, E-8, 11 (1999).
- E11. Dredán J., **Zelkó R.**, Antal I., Fekete R., Rácz I., Marton S.:
Poli(etilén-glikol)-származék segédanyagok gyógyszer technológiai felhasználásának predikciója fizikai tulajdonságaik alapján.
GYOK IX - CPH XI, Siófok, 1999. október 6-10., Gyógyszerészet, XLIII. Különszám, E-9, 12 (1999).
- E12. Farkas E., **Zelkó R.**, Fekete R., Csóka G., Marton S., Rácz I.:
Nemionos krémek hatóanyag-leadás vizsgálata a szerkezet és a termodinamikai állapot függvényében.
GYOK IX - CPH XI, Siófok, 1999. október 6-10., Gyógyszerészet, XLIII. Különszám, P-24, 41 (1999).
- E13. Á. Orbán, **R. Zelkó**, J. Dredán, E. Balogh, I. Rácz, S. Marton:
Investigation of polymer-plasticizer interactions in relation to drug release from film-coated pellets.
3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April 3-6, 2000, Berlin.
- E14. F. Kiekens, C. Vervaet, **R. Zelko**, J.P. Remon:
Effect of storage conditions on the tablet strength in relation to the enthalpy relaxation of PVP as a binder.
3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April 3-6, 2000, Berlin, Germany.
- E15. **Zelkó R.**, Süvegh K., Rácz I.:
A poli(vinilpirrolidon) fizikai öregedése - A tárolási körülmények hatása a polimer szerkezetére.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszer technológiai Szimpózium 2000, Visegrád, 2000. szeptember 28-29.
- E16. **R. Zelkó**, F. Kiekens, J. P. Remon, K. Süvegh:
Effects of storage conditions on the physical aging of polyvinylpyrrolidone: Comparison of enthalpy relaxation and positron lifetime data with the tensile strength of tablets.
EUFEPS 2000, September 16-19, 2000, Budapest, Hungary.

- E17. Orbán Á., **Zelkó R.**, Dredán J., Marton S., Rácz I.:
A filmképző polimer-lágyító interakció hatása a bevonat stabilitására.
Műszaki Kémiai Napok '01, Veszprém, 2001. április 24-26.
- E18. **Zelkó R.**, Süvegh K.:
A poli(vinilpirrolidon) fizikai öregedése során bekövetkező kémiai változások vizsgálata.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2001, Visegrád, 2001. szeptember 24-25.
- E19. Orbán Á., **Zelkó R.**, Dredán J., Antal I., Marton S.:
Fizikai-kémiai módszerek alkalmazása filmbevonó rendszerek lágyító szereinek kiválasztására.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2001, Visegrád, 2001. szeptember 24-25.
- E20. **Zelkó R.**, Süvegh K.:
The effect of physical ageing on the structural changes of polyvinylpyrrolidone.
4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence, Italy, 8-11 April, 2002.
- E21. **Zelkó R.**, Süvegh K.: Amorf polimer szerkezetváltozásának vizsgálata fizikai öregedés során.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2002, Visegrád, 2002. szeptember 30 – október 1.
- E22. Orbán Á., **Zelkó R.**, Dredán J., Marton S., Rácz I.:
Többkomponensű bevonórendszerek vizsgálata.
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2002, Visegrád, 2002. szeptember 30 – október 1.
- E23. **Zelkó R.**, Orbán Á., Süvegh K., Rácz I.: Amorf polimer segédanyagok fizikai öregedésének hatása a polimer szerkezetére.
XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10.
- E24. Hódi K., **Zelkó R.**, Süvegh K., ifj. Regdon G.:
A tárolás befolyása polimer filmek tulajdonságaira.
XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10.
- E25. **Zelkó R.**:
DSC-termoanalízis alkalmazási lehetőségei a gyógyszer-technológiában.
Termoanalitikai és Termokémiai Előadói ülés. Magyar Kémikusok Egyesülete EGIS Gyógyszergyári Csoportja – Mettler Toledo, 2003. május 6., Budapest.

- E26. Marek T., Süvegh K., **Zelkó R.**, Regdon G., Pintye-Hódi K., Vértes A.:
The effect of plasticizer on the free volume in metolose systems.
XIII. Conference on Positron Annihilation, 2003, Kyoto, Japan.
- E27. K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., K. Süvegh, T. Marek, I. Erős, **R. Zelkó**:
Metolose-Poly(ethylene glycol) interaction in relation to the physicochemical properties of polymer.
International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 15-18 March 2004, Nuremberg, Germany.
- E28. J. Dredán, M. Dinya, **R. Zelkó**, I. Antal:
Influence of polymerization degree of polyethylene glycols on their plasticizing effect in film-coating.
International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 15-18 March 2004, Nuremberg, Germany, pp. 171-172.
- E29. J. Dredán, Á.Z. Dávid, M. Dinya, **R. Zelkó**, K. László, I. Antal:
Surface characterisation of multicomponent pharmaceutical systems using physico-chemical methods predicting drug release.
International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 15-18 March 2004, Nuremberg, Germany, pp. 169-170.
- E30. Dredán J., **Zelkó R.**, Orbán Á., Antal I.:
A Lorentz-Lorenz összefüggés alkalmazása a gyógyszerterológiában.
Gyógyszerkéimiai és Gyógyszerterológiai Szimpózium 2004, Eger, 2004. szeptember 20 – 21.
- E31. **Zelkó R.**, Süvegh K.:
Amorf polimer segédanyagok fizikai öregeedésének hatása a gyógyszerforma stabilitására.
Gyógyszerkéimiai és Gyógyszerterológiai Szimpózium 2004, Eger, 2004. szeptember 20 – 21.
- E32. Süvegh K., Marek T., **Zelkó R.**, Regdon jr. G., Erős I., Pintye-Hódi K.:
Free volume in metolose, as seen by positron annihilation spectroscopy.
3rd Syntapharm Workshop, 29 September, 2004, Budapest, Hungary.
- E33. Regdon G. jr., Pintye-Hódi K., Erős I., Süvegh K., Marek T., **Zelkó R.**:
Physicochemical properties of free films of Metolose.
3rd Syntapharm Workshop, 29 September, 2004, Budapest, Hungary,
- E34. **R. Zelkó**, G. Regdon Jr., I. Erős, K. Süvegh, T. Marek, K. Pintye-Hódi:
Effect of poly(ethylene glycol) on the physicochemical properties of free films of methylcellulose. *6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology. May 25-27, 2005, Siófok, Hungary.*

- E35. Z. Budavári, Zs. Porkoláb, **R. Zelkó**:
Study of plasticizer migration of coating polymers by gas chromatography/mass spectrometry.
6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology. May 25-27, 2005, Siófok, Hungary.
- E36. A. Gelencsér, G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Antal, I. Klebovich:
Thermoresponsive behavior of different Eudragit polymers.
6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology. May 25-27, 2005, Siófok, Hungary.
- E37. D. Kiss, K. Süvegh, T. Marek, **R. Zelkó**:
Effect of physical ageing on the physicochemical characteristics of poly(ethylene oxides).
6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology. May 25-27, 2005, Siófok, Hungary.
- E38. **R. Zelkó**, L. Dévényi, K. Patai:
Effect of physical ageing on the in utero incrustation and subsequent changes in hormone release of intrauterine systems.
6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology. May 25-27, 2005, Siófok, Hungary.
- E39. G. Csóka, A. Gelencsér, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Fragility index determination of different Eudragit polymers used in transdermal therapeutic systems.
14th International Conference on Thermal Engineering and Thermogrammetry (THERMO), 22-24 June, 2005, Budapest, Hungary.
- E40. A. Gelencsér, G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Thermoanalytical determination of thermoresponsive behavior of different Eudragit polymers.
14th International Conference on Thermal Engineering and Thermogrammetry (THERMO), 22-24 June, 2005, Budapest, Hungary.
- E41. G. Csóka, A. Gelencsér, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Determination of fragility of different polymers applied in TTS.
1st PharmSciFair Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition, June 12-17 2005, Nice, France. (PO-204).
- E42. A. Gelencsér, G. Csóka, S. Marton, **R. Zelkó**, I. Klebovich:
Study the thermoresponsive properties of acrylamide polymers.
1st PharmSciFair Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition, June 12-17, 2005, Nice, France. (PO-272).

- E43. D. Kiss, P-H. Berlier, L. Roussel, **R. Zelkó**:
Effect of physical ageing on the drug release characteristics of poly(ethylene oxide) matrices.
1st BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, September 26-28, 2005, Siófok, Hungary.
- E44. D. Kiss, P-H. Berlier, L. Roussel, **R. Zelkó**:
Effect of physical ageing on the drug release characteristics of poly(ethylene oxide) matrices.
Pharmacy: Smart Molecules for Therapy. Semi-centennial conference of Semmelweis University, Faculty of Pharmacy. Hungarian Academy of Sciences, October 12-14, 2005, Budapest, Hungary.
- E45. **R. Zelkó**, L. Dévényi, I. Klebovich, K. Patai:
In utero incrustation as an inhibitory factor of drug release from intrauterine therapeutic system.
13th NA ISSX/20th JSSX Meeting, October 23-27, 2005 Maui, Hawaii.
Drug Metabolism Reviews. Biotransformation and Disposition of Xenobiotics, 37(Suppl. 2), 407-408 (2005).
- E46. D. Kiss, **R. Zelkó**: Effect of physical ageing on the physicochemical and drug release characteristics of poly(ethylene oxide)s.
II. PhD Joint Meeting on Biomedical Sciences Semmelweis University – University Milan. Budapest, 2005. november 6-7.
- E47. T. Marek, K. Süvegh, I. Kéry, **R. Zelkó**, G. Regdon jr., K. Pintye-Hódi, A. Vértes:
The effect of plasticizer on the ageing of Metolose films.
8th International Workshop on Positron and Positronium Chemistry, PPC-8 4-9 September 2005, Departamento de Fisica, Universidade de Coimbra, Portugal.
- E48. Kiss D., **Zelkó R.**:
Poli(etilén-oxid) alapú mátrixtabletták stabilitásvizsgálata.
PhD Tudományos Napok 2006. Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest, 2006. április 13-14. p. 37.
- E49. **Zelkó R.**, Kiss D., Patai K.:
Intrauterin terápia rendszer in vivo fizikai öregedésének hatása a hormon-felszabadulásra.
Farmakokinetika és Gyógyszermetabolizmus Továbbképző Szimpózium, Mátraháza, 2006. április 20-22. p. 69.
- E50. **Zelkó R.**, Kiss D., Marek T., Süvegh K.:
A fizikai öregedés nyomon követésének jelentősége a gyógyszerek stabilitásvizsgálata során.
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., Budapest, 2006. május 25-27., P-78., p. 87.

- E51. D. Kiss, K. Süvegh, **R. Zelkó**:
Effects of physical ageing on polymer structure and function – a pharmaceutical approach.
1st European Chemistry Congress, Symposium on Polymer Architecture: from Structure to Functional Control, Budapest, 27 August-September 1, 2006.
- E52. Kiss D., **Zelkó R.**:
Amorf polimerek fizikai öregedésének nyomonkövetése és következményei gyógyszer-stabilitási szempontból.
Gyógyszerkéimiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2006, Eger, 2006. szeptember 18-19.
- E53. **R. Zelkó**:
From structure to stability – structural changes of polymeric excipients and their effects on the stability of dosage forms.
European Network of Doctoral Studies in Pharmaceutical Sciences, 3rd Annual Meeting, Catania, Italy, 3-5 November, 2006.
- E54. D. Kiss, P. Mátyus, B. Balogh, **R. Zelkó**:
Stability of poly(ethylene oxide) matrices – effects of storage and active ingredient structure.
European Network of Doctoral Studies in Pharmaceutical Sciences, 3rd Annual Meeting, Catania, Italy, 3-5 November, 2006.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte tisztelettel és hálával gondolok **dr. Rácz István professzor** úrra, aki elindított a kutatói pályán, és amíg tehette, figyelemmel kísérte munkámat.

Köszönettel tartozom **dr. Dávid Ágoston professzor** úrnak az inspiráló szakmai beszélgetésekért, amelyek a munkámat továbbblendítették.

Köszönöm **dr. Vincze Zoltán professzor** úrnak, volt intézetigazgatónak, aki kutató munkámhoz a feltételeket biztosította, s minden szempontból támogatta törekvéseimet.

Köszönet illeti valamennyi együttműködő partneremet lelkesedésükért, a téma iránti kiemelkedő érdeklődésükért. Szeretném hálámat kifejezni a pozitron élettartam mérésekért **dr. Süvegh Károly egyetemi docens** úrnak (ELTE Magkémiai Tanszék), a pásztázó elektronmikroszkópos felvételekért és az energia-diszperzív röntgenanalízisért **dr. Dévényi László egyetemi docens** úrnak (BMGE Mechanikai Technológia és Anyagszerkezet-tani Tanszék), valamint az IUS mintákért **dr. Patai Kálmán** egyetemi adjunktus úrnak (SE II. Sz. Nőgyógyászati Klinika). Ezúton köszönöm meg **dr. Hódi Klára professzor asszonynak** (Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet) és **dr. Orbán Ádám** fejlesztő mérnök úrnak (EGIS Gyógyszergyár Nyrt.) a polimer filmek vizsgálatában nyújtott többéves együttműködést.

Megköszönöm **dr. Jean Paul Remon professzor** úrnak és **dr. Filip Kiekensnek** (Genti Egyetem, Gyógyszertechnológiai Laboratórium) a sokrétű együttműködési lehetőséget.

Őszinte köszönettel tartozom kiváló Ph.D. hallgatónak, **Kiss Dorottyának**, aki szorgalmával és lelkesedésével nagyban hozzájárult ahhoz, hogy ez a disszertáció összeálljon.

Köszönet illeti minden társszerzőmet, a **Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet** és **Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet** minden munkatársát, akik bármilyen módon hozzájárultak ahhoz, hogy értekezésem elkészülhessen.

Hálásan köszönöm Édesanyámnak a kitartó türelmet és szeretetteljes támogatást, valamint barátaimnak a sok biztatást.